



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

CAMPUS DIADEMA



BRUNA YUMI SUNAGA

## **EFEITOS TERAPÊUTICOS E TÓXICOS DA *Cannabis sativa***

DIADEMA

2018

BRUNA YUMI SUNAGA

## **EFEITOS TERAPÊUTICOS E TÓXICOS DA *Cannabis sativa***

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como exigência parcial para  
obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia, ao Instituto de Ciências  
Ambientais, Químicas e Farmacêuticas  
da Universidade Federal de São Paulo –  
Campus Diadema.

Orientadora: Profa. Dra. Isis Machado  
Hueza

---

DIADEMA

2018

Sunaga, Bruna Y.

**Título: Efeitos terapêuticos e tóxicos da *Cannabis sativa*** / Bruna Yumi  
Sunaga – Diadema, 2018.  
68 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -  
Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2018.

Orientador: Isis Machado Hueza

1. *Cannabis*. 2. Terapêutica. 3. Sistema endocanabinoide. I. Título.

CDD 615.7827

BRUNA YUMI SUNAGA

## **EFEITOS TERAPÊUTICOS E TÓXICOS DA CANNABIS SATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

---

**Profa. Dra. Isis Machado Hueza**

Instituição de vínculo: Universidade Federal de São Paulo

---

**Prof. Dr. Raphael C. T. Garcia**

Instituição de vínculo: Universidade Federal de São Paulo

---

**M.V. Ms. Patrícia Franciscone Mendes**

Instituição de vínculo: Departamento de Patologia-FMVZ/USP

Aprovado (    )      Reprovado (    )

Dedico a Deus, a meus pais, e minha família, que  
sempre me incentivaram.

## **AGRADECIMENTOS**

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ter me iluminado em toda esta longa jornada, sempre me dando força e coragem para enfrentar todas as dificuldades e desafios.

Agradeço eternamente meus pais, que não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida, realizando um dos meus sonhos. Devo tudo que sou hoje a vocês.

As minhas irmãs, que são minhas melhores amigas e confidentes para a vida. Agradeço por todos os momentos que passamos juntas, pelas risadas, conselhos e aprendizado.

Ao Thiago, que sempre me fez acreditar em mim mesma e seguir adiante com meus sonhos. Agradeço por fazer parte da minha vida, nos momentos bons e ruins.

À professora Isis Machado Hueza, pela dedicação e paciência durante toda a orientação deste trabalho.

Um agradecimento muito especial para as meninas Amanda Ludescher, Aline Fernanda da Silva, Larissa Neres e Marília Valpeteris. Obrigada pelo forte laço de amizade que criamos durante toda esta história. Vocês com certeza tornaram esta jornada mais divertida e amorosa.

À UNIFESP, por ter me proporcionado memórias que guardarei para toda a minha vida.

*“Sonhos determinam o que você quer. Ação  
determina o que você conquista.”*  
**Aldo Novak**

## RESUMO

Apesar da *Cannabis sativa* ser considerada atualmente como a droga psicoativa ilícita mais utilizada no mundo, sua utilização terapêutica foi identificada há muito tempo atrás, anterior à idade cristã. Seu uso foi observado primeiramente não para fins terapêuticos, mas sim como fonte de matéria prima para elaboração de cordas e papel, além de ser também utilizada como alimento. Suas propriedades medicinais foram descritas e exploradas há 2000 anos atrás. A constatação dos efeitos terapêuticos carregados pelos efeitos psicoativos trouxe um questionamento sobre as vantagens e desvantagens que o uso medicinal da *Cannabis* poderia trazer à sociedade. O crescente interesse no estudo das propriedades da planta levou ao desenvolvimento de novos compostos sintéticos com o objetivo de estudar a via em que a *Cannabis* agia. Consequentemente, estes novos compostos sintéticos acabaram se disseminando para a população, que a utilizou para fins recreacionais. A *Cannabis*, então, se implantou como a nova droga psicoativa do mercado, cujo uso tem crescido a cada ano. Paralelamente ao uso recreacional, a *Cannabis* vem sendo apresentada como uma importante opção de tratamento para muitos pacientes ao redor do mundo. As recentes descobertas de suas propriedades terapêuticas, de seus análogos, do sistema endocanabinoide e seus receptores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, fez com que a *Cannabis sativa* passasse a ser pauta de muitas outras pesquisas realizadas nos últimos 20 anos, haja vista que a mesma apresentou interessantes resultados quanto ao seu alcance para o tratamento de diferentes tipos de enfermidades, tais como: Parkinson e esquizofrenia, epilepsia, câncer, dores crônicas, esclerose múltipla, depressão, síndrome metabólica e outros. Devido aos efeitos psicoativos e de dependência que a *Cannabis* pode apresentar, sua aplicação e autorização de uso é limitada na maioria dos países do mundo. Baseado em evidências com referências científicas, este trabalho possui o objetivo de apresentar uma visão geral dos efeitos terapêuticos e tóxicos da *Cannabis sativa*, identificando-a como uma nova opção de tratamento.



**Palavras-chave:** *Cannabis sativa*. Maconha medicinal. Terapêutica. Sistema endocanabinoide.

## ABSTRACT

Although *Cannabis sativa* is currently considered the most widely used illicit psychoactive drug in the world, its therapeutic use was identified long time ago before the Christian age. Its use was first noticed not for therapeutic purposes, but as a source of raw material for the production of ropes and paper, besides being also used as food. Its medicinal properties were described and explored 2000 years ago. The observation of the therapeutic effects carried by the psychoactive effects has raised questionings about the advantages and disadvantages that the medicinal use of *Cannabis* could bring to society. The growing interest in the study of the plant properties led to a development of new synthetic compounds in order to study the pathway in which *Cannabis* worked. Consequently, these new synthetic compounds eventually ended up spreading to the population who used it for recreational purposes. *Cannabis*, then, has established itself as the new psychoactive drug on the market, on which use has been growing every year. Parallel to the recreational use, *Cannabis* is being presented as an important treatment option for many patients around the world. The recent discoveries of its therapeutic properties, its analogues, the endocannabinoid system and its receptors CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>, has made *Cannabis sativa* become the subject of many other researches carried out in the last 20 years, since it has presented interesting results for the treatment of different types of diseases such as: Parkinson's disease and schizophrenia, epilepsy, cancer, chronic pain, multiple sclerosis, depression, metabolic syndrome and others. Due to the psychoactive and addictive effects that *Cannabis* can present, its application and authorization of use is limited in most countries of the world. Based on evidence with scientific references, this work aims to present an overview of the therapeutic and toxic effects of *Cannabis sativa*, identifying it as a new treatment option.

**Keywords:** *Cannabis sativa*. Medical marijuana. Therapy. Endocannabinoid system.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Início do uso da <i>Cannabis</i> no mundo para fins medicinais .....	16
<b>Figura 2</b> - Planta masculina (a) e feminina (b) florescendo da <i>Cannabis sativa</i> .....	21
<b>Figura 3</b> - Estrutura geral de um canabinoide com 2 sistemas de numeração utilizados .....	23
<b>Figura 4</b> - Estruturas e propriedades identificadas dos principais componentes da <i>Cannabis</i> .....	24
<b>Figura 5</b> - Droga específica associada ao início do uso de drogas ilícitas em 2013 – adolescentes com 12 anos ou mais .....	26
<b>Figura 6</b> - Reações ocorridas intracelularmente quando agonistas agem em receptores canabinóides CB1 e CB2 .....	30
<b>Figura 7</b> - Formação e inativação dos canabinoides endógenos Anandamida e 2-AG .....	32
<b>Figura 8</b> - Publicações indexadas no Pubmed de 1970 a 2012 .....	36
<b>Figura 9</b> - Estrutura dos canabinoides presentes em Marinol® e Cesamet® .....	39
<b>Figura 10</b> - Medicamentos a base de <i>Cannabis</i> .....	53

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Funções dos Neurotransmissores sob controle do sistema canabinoide	34
<b>Tabela 2</b> - Potencial terapêutico dos canabinoides.....	36
<b>Tabela 3</b> - Medicamentos a base de $\Delta^9$ -THC .....	41
<b>Tabela 4</b> - Canabinoides derivados da <i>Cannabis</i> e sintéticos disponíveis para o uso medicinal .....	50

## ABREVIATURAS E SIGLAS

<b><math>\Delta</math>9-THC</b>	$\Delta$ 9-tetrahidrocanabinol
<b>2-AG</b>	2-araquidonilglicerol
<b>5-HT</b>	Receptores serotoninérgicos
<b>7-OH-CBD</b>	7-hidroxicanabidiol
<b>A<math>\beta</math></b>	Peptídeos beta-amiloides
<b>ANANDAMIDA</b>	Araquidonil etanolamida
<b>BNDD</b>	<i>Bureau of Narcotics and Dangerous Drugs</i>
<b>cAMP</b>	Adenosina monofosfato cíclica
<b>CBD</b>	Canabidiol
<b>CBN</b>	Canabinol
<b>DA</b>	Dopamina
<b>DGL</b>	Lipase diacilglicerol
<b>EM</b>	Esclerose múltipla
<b>FAAH</b>	Amido hidrolase de ácidos graxos
<b>FBN</b>	<i>Federal Bureau of Narcotics</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>IFN-<math>\beta</math></b>	Interferon- $\beta$
<b>MAG lipase</b>	Lipase monoacilglicerol
<b>MAO</b>	Monoamina oxidase
<b>NAPE</b>	N-araquidonoil fostatidiletanolamina

<b>NORML</b>	Organização Nacional de Reforma a Leis de Marijuana
<b>NT</b>	Neurotransmissores
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>SEC</b>	Sistema endocanabinoide
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>TH</b>	Enzima tirosina quinase
<b>TRPV I</b>	Receptores potenciais transientes vaniloides do tipo I
<b>TRPV II</b>	Receptores potenciais transientes vaniloides do tipo II

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	15
3. A <i>Cannabis sativa</i> .....	20
3.1 A Botânica .....	20
3.2 A Química .....	22
3.3 A toxicologia como droga de abuso .....	25
3. O MECANISMO DE AÇÃO.....	29
4.1 O sistema canabinoide .....	29
5. OS PRINCÍPIOS ATIVOS: $\Delta$ 9-THC E CBD.....	32
5.1 O $\Delta$ 9-THC .....	32
5.2 O CBD .....	34
6. EFEITOS TERAPÊUTICOS DA <i>CANNABIS</i> .....	35
6.1 Dor crônica .....	37
6.2 Câncer .....	38
6.3 Obesidade e síndrome metabólica .....	40
6.4 Alzheimer.....	41
6.5 Parkinson.....	42
6.6 Epilepsia .....	43
6.7 Motilidade gástrica .....	45
6.8 Ansiedade e Depressão.....	45
6.9 Esclerose múltipla.....	46
6.10 Tratamento de dependência .....	47
7. MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS .....	48
8. LEGISLAÇÃO NO BRASIL E NO MUNDO .....	54
9. CONCLUSÃO.....	56
10. REFERÊNCIAS.....	58

## 1. INTRODUÇÃO

A planta *Cannabis sativa* vem sendo utilizada para fins terapêuticos há milhares de anos. Primeiramente identificada para tais usos na China, se disseminou para a Índia, e sequencialmente para Europa e Estados Unidos (ZUARDI, 2005). Na década de 60, com o isolamento e a identificação das estruturas químicas dos principais componentes da *Cannabis*, houve um maior interesse nas pesquisas a respeito da planta e de seus efeitos clínicos (MECHOULAM, 2010).

Desde então, inúmeras pesquisas e estudos têm obtido resultados comprovados e reconhecidos quanto a eficácia da *Cannabis* para os tratamentos das doenças que serão discutidos neste trabalho mais à frente.

Dessa forma, este trabalho de conclusão de curso possui como objetivo apresentar e discutir as propriedades terapêuticas, assim como os efeitos psicotrópicos dos dois principais tipos de canabinoides presentes na *Cannabis sativa*, que se destacam por seus usos medicinais: o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) e o canabidiol (CBD). Além disso, serão discutidos tópicos como: possíveis mecanismos de ação, evolução histórica do uso e atual regulamentação a fim de mostrar a crescente aplicação da *Cannabis sativa* em diversas áreas terapêuticas. Para a elaboração deste trabalho, uma base de critério com foco clínico foi utilizada através do uso de livros, artigos científicos e artigos de revisão obtidos nas seguintes fontes de pesquisa: PubMed, Scielo e Google Scholar. Os termos: “Cannabis”, “Marijuana”, “Therapeutic effects”, “Medicinal Cannabis”, “History of *cannabis*” foram utilizados para a confecção e desenvolvimento do estudo. A pesquisa se limitou as referências entre os anos de 1843 a 2018 em português, inglês e espanhol.



## 2. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

### 2.1 Histórico

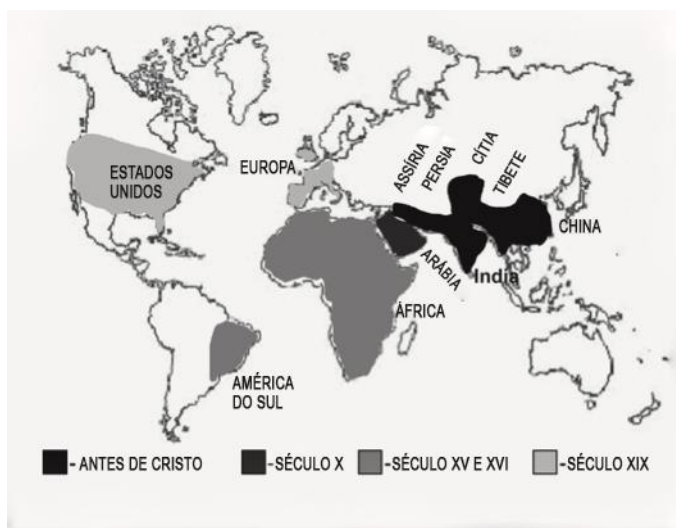
A planta *Cannabis sativa* (*Cannabis*) foi uma das primeiras plantas a serem cultivadas pelo ser humano. Nativa da Ásia Central, seu cultivo foi observado primeiramente pelos chineses e posteriormente disseminado a outros continentes para diversos fins (ROSS, 2005). Achados históricos comprovam que a *Cannabis* era utilizada para obtenção de fibras desde 4000 anos a.C. na China, e foi uma das primeiras plantas a serem cultivadas pelo ser humano. A confecção de cordas, têxteis e papel era possível através deste cultivo. As sementes de *Cannabis* também eram utilizadas como fonte de alimento, sendo que no início da era cristã, a *Cannabis* deixou de apresentar valor como alimento na China, e passou a ser cultivada para obtenção de óleo no Nepal (ZUARDI, 2005).

O uso medicinal da *Cannabis* foi primeiramente atribuído pelos chineses, que observaram e descreveram os potenciais efeitos terapêuticos da planta na primeira farmacopeia conhecida mundialmente, a Pen-Ts' ao Ching, há 2000 anos atrás (HONÓRIO et al., 2006). Na China, a planta era utilizada para diversas enfermidades, que incluíam: constipação, dor reumática, doenças do sistema reprodutor feminino, malária e outros, além de ser administrada também como anestésico em pacientes para procedimentos cirúrgicos (ZUARDI, 2005).

Após o primeiro uso descrito na China, a *Cannabis* foi posteriormente utilizada para fins medicinais em toda a Índia, Oriente Médio, Sudeste Asiático, África do Sul e América do Sul. Na Índia, o uso da planta de forma religiosa e terapêutica se iniciou em torno de 1000 anos a.C. e era aplicada como analgésico, anticonvulsivante, hipnótico, tranquilizante, anestésico, anti-inflamatório, antiespasmódico, antibiótico, estimulante de apetite, diurético, antitussígeno, expectorante e estimulante da digestão (ZUARDI, 2005). No âmbito religioso, o seu uso estava relacionado especialmente a um festival chamado Durga Puja, além de celebrações de casamento e partos (KALANT, 2001).

Nas Américas, o seu uso se iniciou pela América do Sul no século XVI, com sementes de *Cannabis* sendo trazidas pelos escravos para o Brasil. Há evidências de seu uso especialmente em rituais religiosos populares e tratamento de doenças, dores de dente e cólicas menstruais (ZUARDI, 2005). Na África, seu uso foi identificado pelo menos antes do século XV, e era destinado para tratamento de disenteria, malária, asma e outras febres. Na Europa, no entanto, a *Cannabis* não foi utilizada para fins terapêuticos até meados do século XIX, que até então era cultivada exclusivamente para obtenção de fibras (GRINSPOON, 2005; ZUARDI, 2005).

**Figura 1** - Início do uso da *Cannabis* no mundo para fins medicinais



Fonte: Adaptado de ZUARDI, 2005.

A introdução da *Cannabis* na medicina europeia se tornou efetiva por meio do trabalho de William B. O'Shaughnessy, um médico irlandês (1839), e de Jacques-Joseph Moreau, um psiquiatra francês (1845). O'Shaughnessy esteve na Índia por muitos anos e estudou a literatura existente, modos de preparações, toxicidade e diversos efeitos terapêuticos da *Cannabis*. Em 1839, O'Shaughnessy testou os efeitos da *Cannabis* no tratamento de reumatismo, cólera, hidrofobia e tétano (O'SHAUGHNESSY, 1843) por meio da experimentação de várias preparações de *Cannabis* em animais e posteriormente, em humanos. Os extratos de *Cannabis* foram

administrados por via oral em gotas (solução de *Cannabis* em álcool) aos pacientes e os efeitos analgésicos e sedativos foram observados: houve diminuição das dores do reumatismo, das convulsões, dos vômitos e diarreias e repressão dos espasmos musculares (MATHRE, 1997). Do lado inglês, o interesse estava mais focado na aplicação da planta quanto aos seus efeitos terapêuticos. Enquanto que, do lado francês, Moreau utilizou uma proposta diferente de pesquisa, focando-se nos efeitos agudos que a *Cannabis* apresentava, centrando sua atenção nos seus efeitos psicoativos. Observando os efeitos que a resina de *Cannabis* resultava, Moreau decidiu, então, no ano de 1840, realizar experimentos com diversas preparações de *Cannabis* em si próprio e posteriormente em seus alunos, cujos efeitos mentais observados foram publicados mais tarde em um livro chamado “Du Hachisch et de l'Alienation Mentale”, em 1845 (ZUARDI, 2005; KALANT, 2001).

Moreau descreveu com detalhes os efeitos mentais de altas doses e desenvolveu a hipótese de que, tanto a insanidade observada, como os sinais da intoxicação pela planta estão envolvidos em um mesmo tipo de mecanismo (KALANT, 2001). Suas pesquisas foram essenciais para que o conhecimento sobre os efeitos psicoativos e terapêuticos fossem disseminados e contribuíssem para um avanço em toda a Europa através dos anos. A partir disso, na segunda metade do século XIX, muitos laboratórios iniciaram a comercialização de extratos e/ou tinturas de *Cannabis*, como por exemplo: a Merck (Alemanha), a Bristol-Meyers Squibb (Estados Unidos), a Burroughs-Wellcome (Inglaterra) e a Eli Lilly (Estados Unidos) (ZUARDI, 2005).

O declínio no uso medicinal da *Cannabis* teve início nos anos de 1890. Vários acontecimentos podem ter levado a este fato, entre eles: a variação da potência das preparações do extrato de *Cannabis*, a resposta não preditiva de indivíduos à dose oral e o aumento do uso de opioides por injeção hipodérmica, o qual permitiu que substâncias solúveis fossem administradas com uma resposta mais rápida no alívio da dor. No fim do século XIX, diversos fármacos entraram no mercado com as mesmas indicações que a *Cannabis* possuía. Novos fármacos sintéticos como a aspirina, os barbituratos e o hidrato de cloral foram introduzidos no mercado e apresentavam maior estabilidade e segurança aos pacientes. Além disso, vacinas foram desenvolvidas para várias doenças infecciosas, como por exemplo tétano

(GRINSPOON, 2005; ZUARDI, 2005). A reprodutibilidade dos efeitos clínicos da *Cannabis* não era possível de ser obtida e, nesta época, o constituinte ativo da planta também não estava isolado na sua forma pura (MECHOULAN; HANUS 2001). Estes fatos culminaram na queda do uso medicinal que uma vez a *Cannabis* teve.

Em 1937, nos Estados Unidos, foi publicado o decreto *Marijuana Tax Act* decorrente de uma campanha realizada pelo *Federal Bureau of Narcotics* (FBN), a fim de restringir a experimentação e o uso da *Cannabis*. A lei forçava o pagamento de uma taxa a qualquer indivíduo que utilizasse a planta para fins medicinais e outros usos. Caso contrário, uma multa de valor elevado era aplicada, além de 5 (cinco) anos de prisão. Devido à dificuldade implantada pelo Estado, a *Cannabis* foi praticamente extinta do território americano e consequentemente, a planta foi retirada da farmacopeia americana (*United States Pharmacopeia*) em 1941 (ZUARDI, 2005).

A partir do ano de 1960, a *Cannabis* ganhou notoriedade e na segunda metade do século XX, seu uso apresentou importância no âmbito social não mais para fins medicinais, mas sim pelo aumento de seu uso recreacional em populações jovens na Europa e nos Estados Unidos (ZUARDI, 2005).

Na Europa, o uso recreacional foi primeiramente observado no início do século XIX, e se tornou popular a partir do destaque de criações de clubes para fins alternativos, entre eles um clube chamado “Le Club des Hachichins”, constituído por artistas parisienses da época (BALLOTTA, 2005).

No início do século XX, nos Estados Unidos, o consumo e dependência da *Cannabis* passou a ser observada (BALLOTTA, 2005). Em 1970, o congresso americano implementou o *Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act*, o qual colocou a planta *Cannabis* em categoria de *Schedule 1*, a mais restritiva das *Schedules* para drogas psicoativas. De acordo com a legislação, substâncias classificadas como *Schedule 1* não tinham nenhum fim medicinal e possuíam alto potencial de dependência. Ainda, devido ao interesse medicinal da planta, em 1972, a Organização Nacional de Reforma a Leis de Marijuana (NORML) peticionou ao *Bureau of Narcotics and Dangerous Drugs* (BNDD), antiga *Federal Bureau of Narcotics* (FBN), a transferência da *Cannabis* de *Schedule 1* para *Schedule 2*, fato

que permitiria que a droga fosse legalmente prescrita por médicos. A transferência da *Cannabis* para *Schedule 2* foi rejeitada de todas as reclassificações realizadas em março de 1992. Mesmo com a obstrução do governo, muitos pacientes ainda tiveram acesso à planta para propósitos de tratamento, através de processos legais pelo governo do estado. A pressão posta pelos pacientes e médicos para o acesso da *Cannabis* com fins medicinais no fim dos anos 70 levou a elaboração de leis pelo governo. A partir de então, diversos estados implementaram leis que permitiram o acesso a *Cannabis* para estes fins por meio de programas de saúde com a aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA), entre eles: Novo México em 1978, Massachusetts em 1992, Missouri em 1994 e outros (GRINSPOON, 2005).

Com o aumento na notoriedade dos efeitos psicoativos e terapêuticos da *Cannabis*, o estudo de seus compostos químicos se desenvolveu e muitas pesquisas foram publicadas no auge do ano de 1970 (ZUARDI, 2005). Desde 1899, pesquisadores como Wood, Adams e Wollner falharam em elucidar a estrutura dos principais componentes da *Cannabis*, e somente em 1964, Mechoulam e outros pesquisadores isolaram o componente psicoativo majoritário da *Cannabis*, o  $\Delta^9$ -THC, na sua forma pura, fato que levou a descoberta das atividades farmacológicas de muitos canabinoides, inclusive a farmacocinética, a estrutura química e efeitos clínicos (MARZO DI, 2004). Esse foco de descoberta da *Cannabis* levou ao desenvolvimento de muitos canabinoides sintéticos para estudo da via em que esta atua, o sistema endocanabinoide. Rapidamente, esses canabinoides sintéticos se disseminaram na população para uso recreacional, como a nova droga psicoativa do mercado (MÉGARBANE, 2017).

Devido a crença de que a *Cannabis* é menos nociva que outros psicoativos, como os opioides, o uso voltado para o lazer aumentou entre os jovens que estão à procura de um efeito de euforia e desinibição de interação social, passando a ser um problema de saúde pública (CARRANZA, 2012; WALLER; KALANT, 2016). A alta prevalência deste interesse passou a estimular a discussão dos possíveis efeitos agudos e crônicos relacionados ao uso da droga (ASHTON, 2001).

Hoje, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a planta *Cannabis* é a

substância ilícita que ocupa a posição de droga mais cultivada e traficada no mundo. Aproximadamente em torno de 147 milhões de pessoas, 2,5% da população mundial, consome a planta. O crescente aumento de seu uso tem sido observado desde 1960, desde seu desenvolvimento em países da América do Norte, Europa e Austrália (WHO, 2018). Mesmo categorizada como a substância ilícita com maior consumo no mundo, os efeitos terapêuticos começaram a ser novamente discutidos a partir de 2014, quando casos de epilepsia em crianças e outras passaram a chamar a atenção na mídia (JESUS; FERNANDES; ELIAS; SOUZA; 2017).

Um dos casos que chamou a atenção da população em geral foi o de Charlotte, uma criança americana portadora de síndrome de Dravet, causada por uma mutação no gene SCN1A, que resulta em convulsão mioclônica grave. Sua história foi transmitida em um programa especial televisionada no canal CNN. Tal síndrome levava Charlotte a apresentar fortes convulsões desde os 3 meses de idade, chegando a ter até 50 convulsões por dia. Charlotte necessitava de cuidado intensivo, pois as convulsões começaram a afetar sua capacidade motora e cognitiva. Nenhum dos medicamentos convencionais pareciam dar resultado, e, após diversas pesquisas com outros pais de crianças afetadas, cientistas, químicos, médicos, advogados e cultivadores da *Cannabis*, a mãe de Charlotte procurou ajuda para realizar o tratamento da epilepsia com *Cannabis*. Juntamente à sua terapia antiepiléptica, Charlotte também adicionou preparações extraídas do óleo de *Cannabis* ao seu tratamento, o que resultou no impressionante resultado da redução de 50 convulsões por dia para 2 a 3 convulsões noturnas por mês (MAA; FIGI, 2014).

### **3. A *Cannabis sativa***

#### **3.1 A Botânica**

A *Cannabis sativa* é uma planta herbácea, anual e pertence à família *Cannabaceae* (CARRANZA, 2012). É mais conhecida como “cânhamo da Índia” e cresce geralmente em regiões tropicais e temperadas (HONORIO; SILVA 2006). É

usualmente ereta, com hastes variáveis, pubescência ressonante, angular, por vezes côncava; as folhas basais são opostas e as folhas superiores alternadas, com folhetos acuminados de até 10 cm de comprimento e 1,5 cm de largura. As folhas estão dispostas em forma de palma, com cinco a sete folhas por palma, onde a maior se encontra no meio. As superfícies das folhas são cobertas por vilosidades secretoras mais numerosas no verso (NETZAHUALCOYOTZI et al., 2009).

São plantas dioicas, pois existem em sexos distintos. As plantas masculinas se encontram como panículas axilares e terminais, com cinco pétalas amareladas e cinco estames poricidas; possui uma cabeça em flor que produz pólen, com folhas menores que as da planta fêmea. As plantas femininas são mais resistentes germinam axial e terminalmente, com ovários encontrados em brácteas, polinizadas pelo vento (ROSS, 2005; NETZAHUALCOYOTZI et al., 2009).

A planta masculina morre pouco tempo após espalhar o pólen, enquanto que a planta feminina sobrevive até que as sementes amadureçam ou até que temperatura esteja muito baixa (NETZAHUALCOYOTZI et al., 2009). Na Figura 2, é possível observar as diferenças entre uma planta feminina e uma masculina.

**Figura 2** - Planta masculina (a) e feminina (b) florescendo da *Cannabis sativa*



Fonte: CHANDRA et al. 2017.

A concentração de compostos psicoativos na planta se relaciona com fatores ambientais e genéticos, tais como o tempo de cultivo e tratamento do mesmo (HONORIO; SILVA 2006). Estes psicoativos estão presentes por toda a planta, incluindo nas folhas e flores. Em sua maior parte, os compostos psicoativos estão concentrados nas resinas produzidas por glândulas localizadas nas folhas, e particularmente, nas brácteas das cabeças em flor da planta fêmea (NETZAHUALCOYOTZI et al., 2009).

Existem muitos diferentes termos utilizados para a *Cannabis*, como por exemplo “hashish ou haxixe” e “charas”, que se referem à resina seca que é extraída das plantas fêmeas (maior concentração de psicoativos de 10 a 20%). Esta resina pode ser utilizada diretamente para consumo através de administração oral ou fumo. Outros, como “marijuana”, se referem a preparações de menor concentração (2 a 5%) (HONORIO et al., 2006; MADRAS, 2015).

Outros nomes são atribuídos à planta além de *Cannabis* pelo mundo, como por exemplo: Bhang, Hemp, Hamp, Weed, Pot, Ganja, Sinsemila (existe ainda um termo em inglês: *green crack*). No Brasil, o termo “maconha” é utilizado popularmente para o uso como erva da *Cannabis* sativa (HONORIO; SILVA 2006; ROSS, 2005; VIEIRA, 1983).

### 3.2 A Química

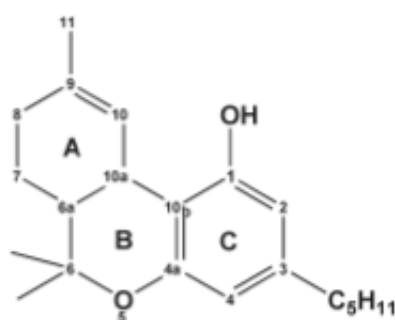
A *Cannabis* é uma planta com constituição fitoquímica complexa, com a identificação de 500 componentes, sendo que 104 são caracterizados como canabinoides (LAFAYE; KARILA; BLECHA; BENYAMINA, 2017). Mais de 2000 componentes são produzidos durante a pirólise que ocorre durante o fumo da *Cannabis*, sendo representados por diferentes classes de substâncias, como: compostos nitrogenados, aminoácidos, hidrocarbonetos, açúcares, terpenos e ácidos graxos simples. Esses componentes em conjunto contribuem para o efeito farmacológico e tóxico da *Cannabis* (SHARMA; MURTHY; BHARATH, 2012). A Figura



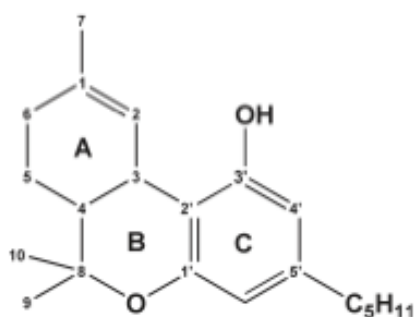
3 especifica a estrutura geral encontrada em um canabinoide, com a utilização de 2 sistemas de numeração possíveis.

**Figura 3** - Estrutura geral de um canabinoide com 2 sistemas de numeração utilizados

a)



b)



Fonte: HONORIO; SILVA 2006.

Os canabinoides possuem uma estrutura carbocíclica com 21 carbonos, e geralmente são formados por 3 anéis: um ciclohexeno, um tetrahidropirano e um benzeno (NETZAHUALCOYOTZI et al., 2009).

Os canabinoides mais abundantes são o  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), o canabinol (CBN) e o canabidiol (CBD) (NETZAHUALCOYOTZI et al., 2009).

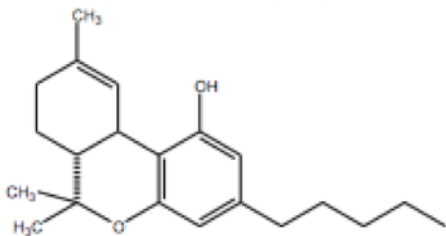
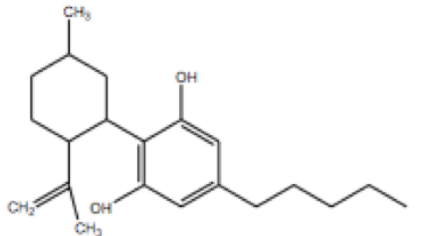
Dois destes 3 (três) componentes tem sido pauta de pesquisas quanto às suas interessantes propriedades farmacológicas: o  $\Delta$ 9-THC e o CBD (LAFAYE; KARILA; BLECHA; BENYAMINA, 2017).

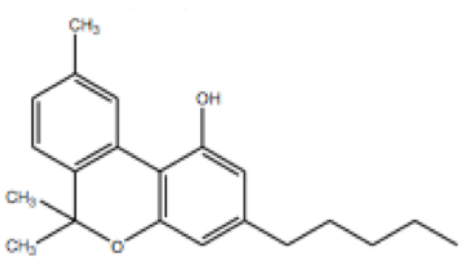
O  $\Delta$ 9-THC é destacado por seu uso terapêutico como analgésico, broncodilatador, anti-emético, anticonvulsante, anti-inflamatório, e é paralelamente considerado como o canabinoide com maior potencial psicoativo, fato que contribui para os efeitos tóxicos (SHARMA; MURTHY; BHARATH; 2012, MECHOULAN; HANUS, 2001).

O CBN também possui propriedades psicoativas, porém em menor potência quando comparado ao  $\Delta$ 9-THC (NETZAHUALCOYOTZI et al., 2009).

Já com relação ao CBD, este composto não apresenta propriedades psicoativas, mas seus efeitos estão sendo investigados nas últimas décadas quanto aos efeitos clínicos, atribuídos à sua potencial ação neuroprotetora como antioxidante (NETZAHUALCOYOTZI et al., 2009).

**Figura 4** - Estruturas e propriedades identificadas dos principais componentes da *Cannabis*

Estrutura*	Concentração* (% massa seca)	Ponto de ebulição °C <sup>s</sup>	Propriedades
<p><math>\Delta</math>9-tetrahidrocanabinol (THC)</p> 	0,1-25%	157	<p>Eufórico Analgésico Anti-inflamatório Antioxidante Antiemético</p>
<p>Canabidiol (CBD)</p> 	0,1-2,89%	160-180	<p>Ansiolítico Analgésico Antipsicótico Anti-inflamatório Antioxidante Antiespasmódico</p>

<p>Canabinol (CBN)</p> 	0,0-1,6%	185	Quebra de produtos de oxidação Sedativo Antibiótico
--	----------	-----	---

Fonte: Adaptado de MC PARTLAND; RUSSO, 2001.

### 3.3 A toxicologia como droga de abuso

Aproximadamente 13,3 milhões de pessoas são dependentes da *Cannabis* globalmente (DEGENHARDT et al., 2013).

Mesmo considerada como a droga psicoativa ilícita mais utilizada no mundo, com seu uso crônico com potencial de gerar problemas de saúde pública, ainda há pouco conhecimento sobre seus efeitos sociais, quando comparados àqueles observados com o uso de outras substâncias de potencial de abuso lícitas como o álcool e o tabaco (WAYNE; RENSTRÖM; POZNYAK, 2016).

A popularidade de uso recreacional entre a população jovem e adulta está aumentando desde as últimas décadas, e conseqüentemente, as diferentes formas de administração estão cada vez mais diversas e mais disponíveis ao público. A concepção aplicada no cenário popular atual de que a *Cannabis* é uma erva inofensiva, resulta em um aumento no consumo da mesma principalmente nos adolescentes, cuja fase de desenvolvimento é mais vulnerável tanto a mudanças físicas quanto psicológicas (VOLKOW et al., 2016; ANDRETTA; OLIVEIRA, 2011).

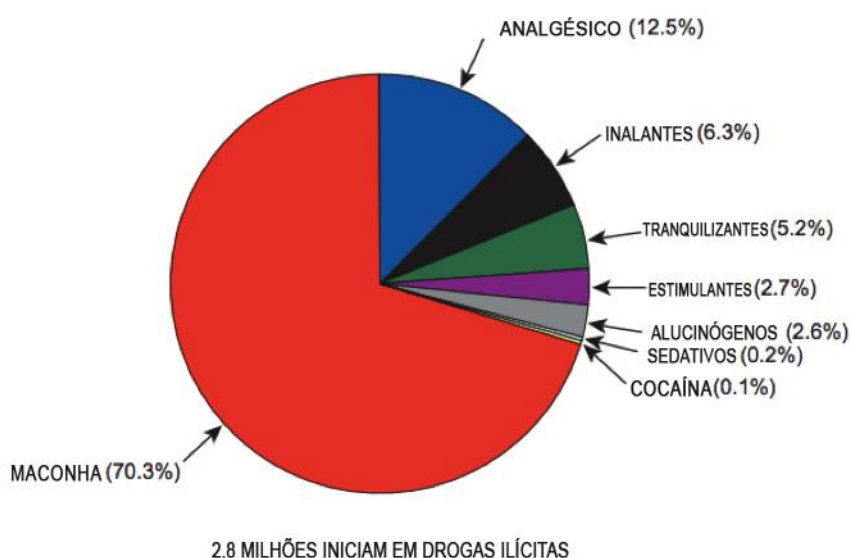
O problema do impacto na saúde pública com relação ao uso da *Cannabis* para fins recreacionais está concentrado principalmente na população jovem, o que resulta em maior desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos e gastos em tratamento. Estes adolescentes possuem vários fatores que predestinam e aumentam as chances para o abuso a *Cannabis*, como por exemplo, fatores sociais, familiares, individuais, genéticos e histórico de abuso de outras substâncias (HALL; DEGENHARDT;

PATTON, 2008; WAYNE; RENSTRÖM; POZNYAK, 2016). O uso da *Cannabis* na adolescência está associado a um risco maior de dependência, além de aumentar a prevalência de depressão e ansiedade (SILINS et al., 2013; IEDE et al., 2017).

O uso entre os adolescentes foi associado a sequelas no âmbito cognitivo e psicológico. São mais propensos a se envolverem com crimes e apresentarem resultados de baixa performance, como por exemplo, ausência nas aulas e notas abaixo do esperado, aumento do risco de sofrerem em acidentes, desenvolvimento de pensamentos suicidas e homicidas, sendo assim, fatores que aumentam a mortalidade (IEDE et al., 2017; HALL; DEGENHARDT; PATTON, 2008).

A Figura 5 a seguir, mostra que das drogas de abuso, a *Cannabis* é a primeira escolha entre os adolescentes. Levantamentos como este mostram que a *Cannabis* representa uma porta de entrada para o uso de outras drogas, e por tal motivo, a preocupação quando às discussões em pauta do uso potencial medicinal *versus* uso ilícito. A exposição precoce à *Cannabis* pode alterar a reatividade dos centros dopaminérgicos do cérebro, fato que aumenta a vulnerabilidade ao abuso e à dependência a outras substâncias (SACHS; MCGLADE; YURGELUN-TODD, 2015).

**Figura 5** - Droga específica associada ao início do uso de drogas ilícitas em 2013 – adolescentes com 12 anos ou mais



Fonte: SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION, 2014.

Atualmente, dentre as preparações de *Cannabis* traficadas estão o haxixe, a erva (folhas e flores) e óleos (LAFAYE; KARILA; BLECHA; BENYAMINA, 2017). A forma mais comum de consumo é a planta *in natura* prensada para fumar, seguida de vaporização do óleo extraído aquecido em um dispositivo eletrônico e a administração oral na forma de óleo e extrato misturados com alimentos (MADRAS, 2015; SINGH; LIPPMANN, 2018).

Seu uso ilícito está associado a inúmeros efeitos adversos crônicos e agudos. A toxicidade da *Cannabis* é relacionada a efeitos neurológicos e comportamentais (P. SONTINENI; CHAUDHARY; SONTINENI; LANSPA, 2009).

A intoxicação por *Cannabis* também se relaciona com a quantidade de dose administrada e as diferentes preparações utilizadas, quando a quantidade absorvida pelo organismo depende da via de administração da mesma. O indivíduo que se intoxica de forma aguda apresenta: euforia transitória, alterações de percepção, intensificação de movimentos sensoriais e deficiência motora, experiências não agradáveis como: pânico, medo e depressão. Tanto o sistema cardiovascular quanto o vascular também são afetados, resultando em taquicardia e hipotensão postural (TURNER; AGRAWAL, 2017). Mesmo com os sinais agudos da *Cannabis*, as evidências mostram que a chance de ocorrência de uma *overdose* fatal por *Cannabis* é extremamente baixa e não há relatos de tais eventos na literatura (HALL, 2013). Animais rotineiramente utilizados em testes laboratoriais, como ratos, camundongos e macacos, mostraram ser tolerantes a doses de até 1000 mg/kg. Extrapolando para seres humanos, isto seria equivalente a ingestão de 70 g por um indivíduo de 70 kg, o que equivaleria a 5000 vezes a dose requerida para causar efeitos psicoativos (IVERSEN, 2010). A *Cannabis* mostrou ser prejudicial no processamento de informação e coordenação motora, reação de percepção temporal, atenção e noção de monitoramento dos eventos (HALL; DEGENHARDT, 2009). Em altas doses, pode causar alucinações e desilusões (RAMSTRÖM, 2003).

Um dos efeitos relacionados à exposição crônica à *Cannabis* é a dependência dos efeitos psicoativos, cuja abstinência se manifestam pelos seguintes sintomas:

agitação, insônia, irritabilidade e náuseas (HONÓRIO; SILVA, 2006). Em revisões da literatura, a estimativa é de que 10% dos indivíduos que iniciam o uso de *Cannabis* possuem o risco de desenvolverem dependência a ela (RAMSTRÖM, 2003). Além da dependência, a *Cannabis* está associada a diversos distúrbios psiquiátricos, podendo exacerbar sintomas de psicoses (SHARMA; MURTHY; BHARATH; 2012). Com o tempo de uso, desenvolve-se tolerância ao principal componente psicoativo, o  $\Delta^9$ -THC (AH LICHTMAN; MARTIN, 2005). A função cognitiva é afetada, e riscos de doenças cardiovasculares e respiratórias são observadas após extenso tempo de uso (ALDINGTON; WILLIAMS; NOWITZ, et al., 2007; GOYAL; AWAD; GHALI, 2017).

As complicações cardiovasculares podem ser identificadas pela presença de angina, infarto do miocárdio e cardiomiopatia, decorrentes dos do aumento da pressão sanguínea, aumento da força cardíaca, taquicardia e vasodilatação sistêmica (SACHS; MCGLADE; YURGELUN-TODD, 2015).

As complicações respiratórias associadas ao uso da *Cannabis* podem ser destacadas por sintomas de bronquite, como por exemplo: tosse, escarros e espirros. A bronquite crônica causada pela *Cannabis* pode evoluir a uma doença pulmonar obstrutiva. Além disso, as funções do pulmão de tornam mais fracas e anormalidades no tecido pulmonar podem ser também observadas. A identificação de substâncias carcinogênicas na *Cannabis* levou a evidências da associação de cânceres do trato respiratório com o fumo da *Cannabis* (HALL; SOLOWIJ, 1998).

Há evidências de efeitos na gravidez com o uso de *Cannabis*. O componente psicoativo, o  $\Delta^9$ -THC passa pelo sangue da mãe para o feto, podendo causar dano direto ao bebê. Efeitos prejudiciais observados no nascimento podem incluir alterações na altura e peso, risco maior de malformações e efeitos no sistema nervoso central (SNC) do bebê. Durante o desenvolvimento da criança, foi possível observar comportamentos mais agressivos, juntamente com um déficit nas funções de atenção e memória (SACHS; MCGLADE; YURGELUN-TODD, 2015).

Mesmo com as indicações de diversos problemas sociais que a *Cannabis* pode trazer, o crescente reconhecimento das propriedades clínicas da *Cannabis* vem

ganhando atenção entre a população, a classe médica e política (SZNITMAN; ROOM, 2018).

## **4. O MECANISMO DE AÇÃO**

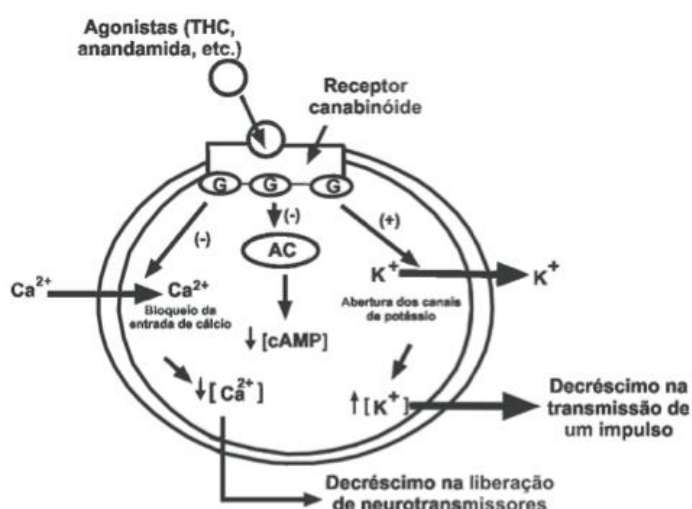
### **4.1 O sistema canabinoide**

A descoberta do  $\Delta^9$ -THC por Mechoulam em 1964, o principal componente psicoativo da *Cannabis*, possibilitou a descoberta e consequente importância do sistema endocanabinoide (SEC) nas sinalizações fisiológicas do organismo e sua associação com o  $\Delta^9$ -THC (BISOGNO, 2008).

O SEC é um sistema neuromodulador, com ações importantes no SNC, nas funções fisiológicas e nos órgãos periféricos. O desenvolvimento, a plasticidade sináptica e reposta a estímulos exógenos e endógenos é mediado pelo SEC. Este sistema é composto por receptores canabinoides e enzimas que são responsáveis pela síntese e degradação dos endocanabinoides (SAMSON et al., 2017). Dois receptores estão envolvidos no sistema endocanabinoide: o receptor CB<sub>1</sub> e o receptor CB<sub>2</sub> que foram identificados e clonados em 1990 e 1993, respectivamente (PERTWEE, 1997). Os receptores CB<sub>1</sub> estão distribuídos em maior parte no SNC, concentrados no hipotálamo, córtex cerebelo e medula espinhal. Tais áreas de concentração de receptores no cérebro têm como resultado a ação em memória, cognição e movimento. No sistema periférico, os receptores CB<sub>1</sub> estão presentes em terminais nervosos, abundantes em compartimentos pré-sinápticos e axonais. Os receptores CB<sub>2</sub> estão localizados periféricamente e conectados a células do sistema imunológico. Os receptores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> diferem quanto a sequência de aminoácidos, mecanismos de sinalização, distribuição em tecidos e sensibilidade a diferentes agonistas e antagonistas (KUMAR; CHAMBERS; PERTWEE, 2016; GROTENHERMEN, 2004; KENDALL; YUDOWSKI, 2017).

Ambos os receptores são acoplados a proteínas  $G_i$ , da qual suas ativações resultam em inibição da enzima adenil ciclase, produção reduzida da enzima adenosina monofosfato cíclica (cAMP) e modulação da atividade do canal iônico. Os canabinoides se ligam a receptores canabinoides e estimulam o fechamento de canais de cálcio ( $Ca^{2+}$ ) e ativam canais de potássio ( $K^+$ ), ocasionando alterações nas funções das células e também diminuindo a liberação de neurotransmissores (NT) (KUMAR; CHAMBERS; PERTWEE, 2001; HONÓRIO et al., 2006). Na Figura 6, este mecanismo de ação é descrito a seguir.

**Figura 6** - Reações ocorridas intracelularmente quando agonistas agem em receptores canabinóides  $CB_1$  e  $CB_2$



Fonte: HONÓRIO et al., 2006.

Com a identificação dos receptores canabinoides, foi possível confirmar a presença de que havia um sistema endógeno capaz de interagir com tais receptores.

Os principais canabinoides endógenos melhor estudados até então, são o 2-araquidonilglicerol (2-AG) e o araquidonil etanolamida (anandamida) (LU; MACKIE, 2016). A partir de alterações agudas ou crônicas da homeostase celular, a estimulação de produção de ambos é realizada a partir de uma demanda feita pelo organismo, através da quebra de precursores lipídicos de membrana. Após sua



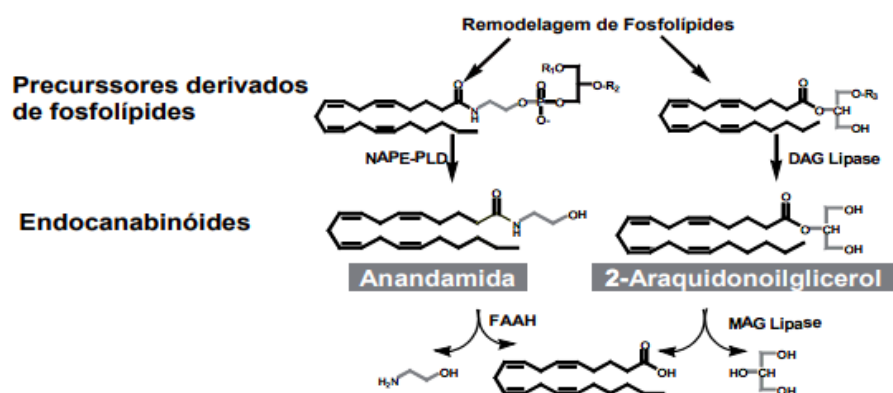
liberação, sofrem um processo de desativação e metabolização por células (GROTENHERMEN, 2004; GODOY-MATOS et al., 2006).

A anandamida foi o primeiro endocanabinoide identificado em 1992 por Mechoulam e Devane em cérebros de suínos. É um derivado do ácido araquidônico, presente em tecidos periféricos e no cérebro (FINE; ROSENFELD, 2013; MACKIE, 2006). Possui efeitos similares ao  $\Delta^9$ -THC por ser um agonista com afinidade baixa para receptores CB<sub>1</sub>, com efeitos que promovem a indução de hipotermia, analgesia e estimulação de apetite. A anandamida é sintetizada através da hidrólise do N-araquidonoil fosfatidiletanolamina (NAPE) por fosfolipase D específica. A síntese de NAPE está condicionada a regulação de Ca<sup>2+</sup> e AMP cíclico. As amido hidrolases de ácidos graxos (FAAH) são responsáveis pela degradação da anandamida (MACKIE, 2006).

O 2-AG foi o segundo endocanabinoide identificado em 1995 por Mechoulam e Sugiura e é um agonista que se liga com alta afinidade, tanto para receptores CB<sub>1</sub> quanto para CB<sub>2</sub>, com efeitos de modulação de hipotensão, neuroproteção e proliferação celular (KUMAR; CHAMBERS; PERTWEE, 2001; BOW; RIMOLDI, 2016). Diferentemente da anandamida, a rota sintética da formação de 2-AG é por hidrólise de fosfatidilinositol pela fosfolipase C e lipase diacilglicerol (DGL) com hidrólise do fosfatidilinositol pela fosfolipase A e lisofosfolipase C. Sua degradação é mediada por lipase monoacilglicerol (MAG lipase) e outras possíveis lipases (MACKIE, 2006).

A Figura 7 a seguir descreve a formação e inativação dos dois endocanabinoides mais estudados: a Anandamina e o 2-AG.

**Figura 7** - Formação e inativação dos canabinoides endógenos Anandamida e 2-AG



Fonte: ANTONIO; GENELHU, 2006.

Apesar de apresentarem estruturas similares, a anandamida e o 2-AG possuem especificidades e alvos com terapêuticas distintas. A eficácia e seletividade para receptores canabinoides CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> diferem, uma vez que múltiplos estudos demonstraram que a anandamida se comporta como um agonista de baixa eficácia, enquanto que o 2-AG possui alta eficácia. Como a ação da anandamida se compara aos efeitos do Δ9-THC em receptores CB<sub>1</sub>, há uma hipótese de que os efeitos psicoativos do Δ9-THC são decorrentes de uma combinação de efeitos que mimetizam a anandamida em receptores CB<sub>1</sub>, ao mesmo tempo que antagonizam as ações do 2-AG nos mesmos receptores (MACKIE, 2006).

## 5. OS PRINCÍPIOS ATIVOS: Δ9-THC E CBD

### 5.1 O Δ9-THC

O Δ9-THC está presente como um composto de ácidos mono carboxílicos, de alta solubilidade lipídica, com um pka de 10,6. Por ser muito lipofílico, se distribui rapidamente nos tecidos adiposos, fígado, pulmões e baço (SHARMA; MURTHY;

BHARATH, 2012). Atualmente, o teor de  $\Delta 9$ -THC encontrada na planta é de aproximadamente 4,5 % (OBID, 2018).

Quando fumado, 50% do  $\Delta 9$ -THC é absorvido pelos pulmões, e rapidamente se distribui pela circulação sistêmica, chegando ao cérebro em questão de minutos. Após a absorção do  $\Delta 9$ -THC, este é disseminado para todos os tecidos de acordo com o fluxo sanguíneo. Sua biotransformação é realizada pelo fígado via citocromos da família P450 e isoenzimas, sendo que o metabólito principal produzido é o 11-hidroxi-THC, composto que é tão potente quanto o  $\Delta 9$ -THC. Mais de 20 metabólitos são formados, alguns ativos com meias-vidas longas. A meia-vida do  $\Delta 9$ -THC é de aproximadamente 7 dias, sendo que a eliminação total de uma dose pode levar até 1 mês. A maior parte da eliminação do  $\Delta 9$ -THC é através da glucuronidação e hidroxilação dos metabólitos pelas fezes e em menor parte, pela urina (ASHTON, 1999; LEKWAUWA, 2014).

A maioria dos efeitos farmacológicos resultantes da ação do  $\Delta 9$ -THC são mediados por receptores  $CB_1$  e  $CB_2$  do sistema canabinoide a partir de um efeito agonista parcial nestes receptores: o  $\Delta 9$ -THC possui maior afinidade ao receptor  $CB_1$  quando comparado ao receptor  $CB_2$ . Igualmente aos endocanabinoides, o  $\Delta 9$ -THC age em receptores  $CB_1$  pré-sinápticos a partir de uma inibição da liberação de neurotransmissores. Apesar de apresentar, em geral, um efeito inibitório, a ativação dos receptores  $CB_1$  por  $\Delta 9$ -THC pode levar a um aumento nas liberações de outros neurotransmissores, como por exemplo: a acetilcolina na região do hipocampo e a acetilcolina, o glutamato e a dopamina (DA) na região do córtex pré-frontal. Este efeito ocorre devido ao efeito que o  $\Delta 9$ -THC provavelmente age de forma direta ou indireta em neurotransmissor inibidor para acetilcolina, glutamato e DA. Um exemplo é a liberação de acetilcolina, que é regulada por neurônios inibitórios gabaérgicos; o  $\Delta 9$ -THC estimula esta liberação através de um bloqueio da inibição de acetilcolina, envolvendo um mecanismo de supressão mediado por receptores  $CB_1$ . Esse mecanismo explica o porquê do  $\Delta 9$ -THC apresentar efeitos tanto excitatórios quanto depressores (PERTWEE, 2008).

A Tabela 1 mostra a amplitude de interações do  $\Delta 9$ -THC com outros neurotransmissores e quais os efeitos farmacológicos que este pode apresentar quando administrado.

**Tabela 1** - Funções dos Neurotransmissores sob controle do sistema canabinoide

Neurotransmissor	Distúrbio associado
Aminoácidos excitatórios <b>Glutamato</b>	-Epilepsia, morte isquêmica celular e hipóxia (derrame, traumatismo craniano, toxicidade neural)
Aminoácidos inibitórios <b>GABA</b>	-Distúrbio motor da medula espinhal, epilepsia, ansiedade
<b>Glicina</b>	-Hipereplexia
Monoaminas <b>Noradrenalina</b>	-Homeostase autonômica, hormônios, depressão
<b>Serotonina</b> <b>Dopamina</b>	-Depressão, ansiedade, enxaqueca, vômito -Doença de Parkinson, esquizofrenia, vômito, hormônios pituitários, dependência a drogas
<b>Acetilcolina</b>	-Disordens neuromusculares, homeostase autonômica (frequência cardíaca, pressão sanguínea), demência, doença de Parkinson, epilepsia, ciclo de vigília do sono
<b>Neuropeptídeos</b>	-Dor, movimento, desenvolvimento neural, ansiedade

Fonte: Adaptado de GROTENHERMEN, 2004.

## 5.2 O CBD

O canabidiol (CBD) é o principal componente canabinoide não psicoativo da *Cannabis* e constitui 40% dos extratos da planta. Igual ao  $\Delta 9$ -THC, o CBD se acumula preferencialmente em tecidos mais adiposos, com distribuição alta pelo organismo. Sua biotransformação é realizada pelo fígado e através da hidroxilação, ocorre a formação do metabólito principal 7-hidroxicanabidiol (7-OH-CBD). Outros metabólitos a partir deste são formados e posteriormente eliminados pelas fezes e urina (WHO, 2017; MACHADO BERGAMASCHI et al., 2011).

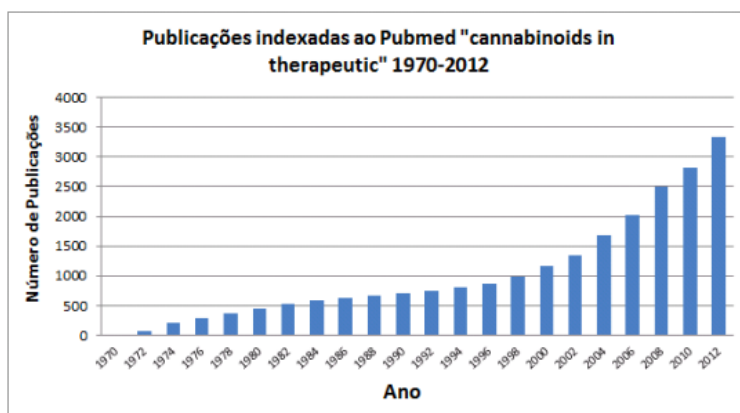
Isolado em 1940 por Adams , Hunt e Clark, o CBD possui baixa afinidade por receptores canabinoides CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>. Na presença do Δ9-THC, o CBD é capaz de apresentar uma ação antagonista ao receptor canabinoide CB<sub>1</sub> em concentrações muito baixas. Isto faz com que o CBD regule os efeitos resultantes da ação agonista pelo Δ9-THC, como por exemplo a taquicardia, a ansiedade e sedação. Para o receptor CB<sub>2</sub>, o CBD age como um agonista inverso, fato que proporciona efeitos anti-inflamatórios do CBD, uma vez que ocorre a inibição da migração de células do sistema imune (MACHADO BERGAMASCHI et al., 2011).

Por possuírem baixa afinidade, pesquisas que foram voltadas para os estudos dos efeitos farmacológicos do CBD foram focadas na tentativa de explicação dos efeitos por mecanismos não canabinoides. Outros mecanismos de ação identificados para o CBD foram pelas ações a outros receptores descobertos, tais como: antagonista ao receptor GPR55, agonista aos receptores potenciais transientes vaniloides do tipo I (TRPV I) e tipo II (TRPV II), agonista do receptor 5TH1a e regulação da concentração intracelular de Ca<sup>+2</sup>. Ao longo do tempo, os efeitos clínicos observados do CBD com potencial ação anticonvulsivante, neuroprotetora, antipsicótica, antiemética, ansiolítica, anticâncer, etc foram um ponto de interesse de aplicação terapêutica, uma vez que este componente apresenta um perfil seguro de administração e baixa toxicidade sem efeitos psicoativos (MACHADO BERGAMASCHI et al., 2011; PISANTI et al., 2017).

## 6. EFEITOS TERAPÊUTICOS DA *CANNABIS*

Diversas publicações quanto a discussão do uso da *Cannabis* para fins medicinais têm sido apresentadas nos últimos anos. A Figura 8 mostra o número de publicações anexadas ao Pubmed entre os anos de 1970 a 2012, sendo possível observar o quanto as descobertas dos efeitos clínicos da *Cannabis* vêm crescendo no mundo.

**Figura 8 -** Publicações indexadas no Pubmed de 1970 a 2012



Fonte: FONSECA et al., 2013.

A descoberta da importância do SEC e sua regulação fisiológica, juntamente com as rotas de biossíntese e inativação dos endocanabinoides, as estruturas moleculares e distribuição dos receptores canabinoides CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, levaram a investigações de agentes farmacológicos e eventos patológicos que poderiam levar a ativação do SEC (PIOMELLI et al., 2000).

A tabela 2 mostra alguns dos efeitos terapêuticos aplicados através de agonistas e antagonistas que agem no sistema canabinoide.

**Tabela 2 -** Potencial terapêutico dos canabinoides

Medicamentos	Uso
Agonistas de receptores CB <sub>1</sub>	-Tratamento de dores pós-operatórias de câncer -Anticonvulsivante -Antiespasmódico em EM ou lesão medular
Agonistas de receptores CB <sub>1</sub> periféricos	-Estimulação de apetite -Tratamento de distúrbios da motilidade intestinal
Agonistas de receptores CB <sub>2</sub>	-Tratamento de dor inflamatória periférica -Imunossupressão
Antagonistas de receptores CB <sub>2</sub>	-Tratamento de déficits de memória -Tratamento para obesidade -Tratamento de dependência alcoólica

Para o componente  $\Delta$ 9-THC da *Cannabis*, os principais efeitos clínicos de interesse são para a ação analgésica, estimulação de apetite, atividade anti-emética, ansiolítica e diminuição da pressão intraocular, todos obtidos pela ação agonista do  $\Delta$ 9-THC no receptor canabinoide CB<sub>1</sub>. Juntamente com esses efeitos clínicos desejados, ocorrem também os efeitos psicoativos, de tolerância e de dependência no organismo. O fato do  $\Delta$ 9-THC causar um comprometimento nas funções cognitivas e mentais, faz com que o uso e a legalização do mesmo se tornem um impasse (FONSECA et al., 2013).

Com relação ao CBD, este tem mostrado crescente interesse em ações para o tratamento de epilepsia, com efeitos anticonvulsivantes, sedativos e ansiolíticos, antipsicóticos, ação neuroprotetora e anti-inflamatória (MECHOULAM; PARKER; GALLILY, 2002).

### 6.1 Dor crônica

A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável que acomete a população, podendo ser acompanhada de dano psicológico. Muitos indivíduos que sofrem com a dor crônica tendem a se encontrar em um ciclo de inatividade física e depressão (MARTÍN-SÁNCHEZ et al., 2009).

Um sistema endógeno de controle da dor mediado por receptores canabinoides foi identificado a partir da descoberta de que a dor induzia a liberação de anandamida. Tanto células neuronais como não neuronais de tecidos com danos produzem endocanabinoides, os quais modulam a sinalização da dor através da ativação de receptores canabinoides (HILL et al., 2017).

A atividade da *Cannabis* na modulação da dor é mediada pelo  $\Delta$ 9-THC a receptores canabinoides CB<sub>1</sub> localizados no cérebro, na medula espinhal e neurônios

sensoriais periféricos, com aplicação em dores crônicas derivadas de cânceres e dores neuropáticas (PIOMELLI et al., 2000). Com a ativação de receptores CB<sub>1</sub>, ocorre a inibição da ativação da adenilatociclase e a entrada de Ca<sup>+2</sup> intracelular, favorecendo a saída de K<sup>+</sup>. Isto leva a uma diminuição da excitabilidade da membrana, o que resulta em uma consequente diminuição de neurotransmissores que transmitem os sinais de dor (MARCIA et al., 2017).

A *Cannabis* também se mostrou efetiva em potencializar os efeitos analgésicos de agonistas opioides e anti-inflamatórios não esteroidais, além de representar uma opção para aqueles pacientes que não respondem aos analgésicos existentes no mercado. É importante ressaltar que juntamente com os efeitos analgésicos da *Cannabis*, há a ocorrência de efeitos psicomiméticos, como sedação (NETZAHUALCOYOTZI et al., 2009). A constatação de que o componente CBD não possui efeitos psicoativos e de que apresenta propriedades analgésicas (por se inibir a ativação da anandamina, por exemplo) e anti-inflamatórias, levou a aprovação em 2005 do medicamento Sativex<sup>®</sup>. O Sativex<sup>®</sup> é registrado pela GW *Pharmaceuticals* e possui em sua formulação tanto o Δ9-THC quanto o CBD, sendo apresentado na forma de *spray* (KO et al., 2016; FONSECA et al., 2013).

## 6.2 Câncer

O Δ9-THC possibilita o controle dos sintomas de náusea e vômito relacionados à quimioterapia decorrente do tratamento ao câncer (NETZAHUALCOYOTZI et al., 2009).

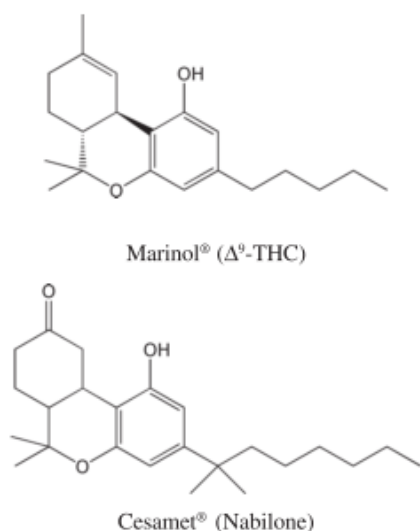
O Δ9-THC liga-se a receptores canabinoides CB<sub>1</sub> localizados no cérebro e age em uma via importante que regula o controle do apetite, chamada via das leptinas. Pesquisas mostraram que sinalizações defeituosas nesta via, resultavam em um aumento de endocanabinoides na região do hipotálamo (AQUINO, 2005). Para o efeito anti-emético no auxílio da quimioterapia, o Δ9-THC se mostrou efetivo, e evidências de que este atua ao nível pré ou pós-sináptico para atenuar a êmese que é resultante da ativação de receptores serotoninérgicos (5-HT). A ativação dos



receptores CB<sub>1</sub> pelo  $\Delta^9$ -THC previne a ação da indução de vômito pelos receptores 5HT (NETZAHUALCOYOTZI et al., 2009).

Derivados sintéticos do  $\Delta^9$ -THC foram desenvolvidos para o controle desses sintomas, como o dronabinol e a nabilona. Atualmente, são utilizados tanto para o controle de náuseas e vômitos, como para tratamentos de anorexia com estimulação de apetite em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida. O dronabinol é um sintético do  $\Delta^9$ -THC, registrado sob o nome comercial de Marinol<sup>®</sup>, pela Abbott Laboratories, na forma de cápsulas; enquanto que a nabilona é um análogo sintético do  $\Delta^9$ -THC, registrado sob o nome de Cesamet<sup>®</sup> pela Valeant Pharmaceuticals (FONSECA et al., 2013; BEN AMAR, 2006). Na Figura 9 a seguir, as estruturas químicas do Marinol<sup>®</sup> e Cesamet<sup>®</sup> são descritas.

**Figura 9** - Estrutura dos canabinoides presentes em Marinol<sup>®</sup> e Cesamet<sup>®</sup>



Fonte: HONÓRIO et al., 2006.

Além do controle dos sintomas de náuseas, estudos *in vitro* em modelos animais mostram evidências de que o  $\Delta^9$ -THC pode apresentar um possível efeito

direto sobre o câncer, por mecanismos de apoptose e inibição de metástase (ABRAMS, 2016). Receptores CB<sub>1</sub> são expressados de forma excessiva em alguns tumores, sendo assim um alvo bem seletivo para a ação do Δ9-THC para controle dessas células. A inflamação e a dor que também são sintomas típicos do câncer, podem ser adicionalmente atenuados por meio da modulação do SEC (NIKAN; MOHAMMAD; MANAYI, 2016).

### 6.3 Obesidade e síndrome metabólica

O SEC possui grande importância na regulação do metabolismo energético e na motilidade gastrointestinal. A estimulação de receptores CB<sub>1</sub> no SEC afeta mecanismos de ação central e periférica no metabolismo de glicose e lipídeos, em tecidos adiposos e regulação de apetite, energia e motilidade intestinal (SUN; CHEN, 2012). O fármaco rimonabanto é um antagonista de receptores CB<sub>1</sub>, e, portanto, muito utilizado em casos de obesidade e síndromes metabólicas. O paciente obeso possui um esvaziamento gástrico acelerado e trânsito do intestino delgado menor, fatores que contribuem para o desenvolvimento da obesidade (SUN; CHEN, 2012).

O fármaco rimonabanto foi o primeiro a ser aprovado para o tratamento de síndromes metabólicas. Seus efeitos de redução de apetite para o tratamento de obesidade são mediados pelo bloqueio de receptores canabinoides CB<sub>1</sub> encontrados na periferia. Como é um componente muito lipofílico, pode atravessar a barreira hemato-encefálica e causar efeitos no SNC, como por exemplo aumento da depressão, suicídio e ansiedade (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

A Tabela 3 a seguir mostra um resumo dos medicamentos sintéticos derivados do Δ9-THC para o tratamento de doenças como AIDS, câncer e obesidade.

**Tabela 3** - Medicamentos à base de  $\Delta 9$ -THC

Nome comercial	Denominação Comum Internacional	Uso Terapêutico
1Marinol®	Dronabinol	Estimulação do apetite e antiemético em doentes oncológicos e com SIDA
1Cesamet®	Nabilona	Estimulação do apetite e antiemético em doentes oncológicos e com SIDA
Sativex®	THC e Canabidiol	Tratamento da rigidez muscular e dor neuropática em doentes com Esclerose Múltipla; Analgésico em doentes oncológicos terminais
2Acomplia®	Rimonabant	Redução do apetite; Tratamento da obesidade

Fonte: FONSECA et al., 2013.

## 6.4 Alzheimer

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa debilitante que afeta os indivíduos de idade mais avançada devido a deposição de placas senis com micróglias ativadas. Estas placas são constituídas de peptídeos beta-amiloides ( $A\beta$ ), que formam monômeros e oligômeros. Os oligômeros são agregados tóxicos e estimulam o estresse oxidativo. As micróglias ativadas produzem citocinas inflamatórias capazes de produzir ainda mais peptídeos  $A\beta$  pelos neurônios (PISANTI et al., 2017).

Em estágios iniciais, a doença afeta a memória de curto prazo, sendo que conforme a doença avança, há a ocorrência de sintomas mais severos, como desorientação, alterações de humor e comportamento, confusões de tempo e lugar e dificuldades motoras (Alzheimer's Association, 2018).

Um estudo mostrou que o componente  $\Delta 9$ -THC diminui a agregação de placas  $A\beta$  induzidas pela enzima acetilcolinesterase, uma vez que o  $\Delta 9$ -THC compete por esta enzima (KRISHNAN; CAIRNS; HOWARD, 2010).

Por possuir efeitos de neuroproteção, anti-inflamatórios e antioxidantes, o componente não psicoativo da *Cannabis*, CBD, se apresenta como um tratamento para a doença de Alzheimer. O CBD mostrou propriedades de prevenção a

neurodegeneração das áreas do hipocampo e córtex, da regulação de migração de micróglia e proteção contra a neurotoxicidade de peptídeos A $\beta$  (WATT; KARL, 2017).

A ativação das micróglia leva a um processo de neuro-inflamação, contribuindo para o dano celular e perda de neurônios. Receptores canabinoides CB<sub>2</sub> estão expressos tanto no sistema imune, quanto nas micróglia. A ação de CBD nos receptores CB<sub>2</sub> proporciona a inibição do processo de neurotoxicidade, fornecendo uma resposta anti-inflamatória (FERRER; ASO, 2014).

## 6.5 Parkinson

A doença de Parkinson é a segunda doença mais comum decorrente de neurodegeneração progressiva, após a doença de Alzheimer. É caracterizada pela degeneração de neurônios dopaminérgicos na região cerebral chamada substância negra. Clinicamente, os sintomas para o Parkinson englobam: tremores, rigidez muscular, bradiquinesia, instabilidade postural. Alguns sintomas que não afetam a função motora também são observados, como por exemplo: depressão, ansiedade, fadiga, demência e distúrbios do sono (*Parkinson's Foundation*, 2018; BABAYEVA et al., 2016).

A enzima tirosina quinase (TH), que está presente em células dopaminérgicas, catalisa a formação de L-DOPA. Esta formação é a etapa limitante da biossíntese de DA. Pode-se dizer então, que uma deficiência na enzima TH é uma característica observada em pacientes com Parkinson (GIACOPPO et al., 2014).

Os tratamentos disponíveis atualmente para o tratamento de Parkinson fornecem apenas uma diminuição dos problemas motores e são associados a diversos efeitos adversos, como a discinesia, além de não serem capazes de diminuir a progressão da doença. Muitos experimentos demonstraram que o SEC está envolvido de forma importante na doença de Parkinson. Os componentes do SEC estão expressos no circuito neurotransmissor do gânglio basal, coordenando

diferentes regiões corticais relacionadas ao controle motor, através da interação com sistemas gabaérgicos, glutamatérgicos e dopaminérgicos (BABAYEVA et al., 2016).

O SEC sofre alterações fisiológicas e químicas quando ocorrem depleções na DA. Com diminuição na sinalização da via dopaminérgica, a regulação dos endocanabinoides e a expressão de receptores canabinoides CB<sub>1</sub> aumentam na região do gânglio basal, fato que sugere a associação da doença com o SEC. A ação de antagonistas em receptores canabinoides CB<sub>1</sub> tem a capacidade de reduzir a transmissão de neurotransmissores do tipo GABA, resultando em uma diminuição na discinesia (SZULAKOWSKA; HALINA MILNEROWICZ, 2015). Além disso, o bloqueio de receptores CB<sub>1</sub> resultou em melhor estimulação de receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, proporcionando uma melhora na mediação de comportamentos motores (FERNANDEZ-ESPEJO et al., 2005).

## 6.6 Epilepsia

A epilepsia é uma doença crônica, caracterizada por crises convulsivas decorrentes de defeitos neuronais. As convulsões epiléticas são descargas elétricas anormais que tem a capacidade de se originar de diversas áreas cerebrais, resultando em alterações sensoriais, comportamentais e de consciência. Afeta 65 milhões de pessoas no mundo, sendo que novos casos de epilepsia são mais incidentes em crianças e pessoas de idade. Apenas dois terços desses pacientes têm sucesso no tratamento com medicamentos antiepiléticos tradicionais, os quais possuem como alvo terapêutico, canais de íons e receptores gabaérgicos e glutamatérgicos (REDDY; GOLUB, 2016; GIACOPPO et al., 2014).

A associação entre o SEC e a epilepsia é identificada pela presença de receptores CB<sub>1</sub> em algumas áreas do cérebro, como o hipocampo e a amígdala, regiões nas quais convulsões parciais podem se originar (GIACOPPO et al., 2014).

Essa ativação da expressão de receptores CB<sub>1</sub> se mostrou estar associada a uma liberação excessiva de glutamato e desenvolvimento de convulsões (WALLACE et al., 2003).

Em diversos experimentos, Δ9-THC e CBD apresentaram ações anticonvulsivantes. A indução de possível tolerância e dependência do Δ9-THC juntamente com a falta de efeitos psicoativos do componente CBD levou a um maior foco nas propriedades terapêuticas que o CBD podia trazer. No entanto, as propriedades farmacológicas do CBD ainda estão sendo investigadas. Sabe-se que a ação do CBD não é mediada pelos receptores canabinoides CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>. A ação anticonvulsivante do CBD foi reportada por diversos mecanismos, entre eles: redução da liberação sináptica do glutamato como resultado do antagonismo em receptores acoplados à proteína G, ativação de receptores 5TH<sub>1a</sub>, estimulação de canais de receptores TRPA<sub>1</sub>, TRPV<sub>1</sub> e TRPV<sub>2</sub> (receptores envolvidos na transdução da dor e da inflamação em níveis periférico e central), inibição da recaptação da noradrenalina, GABA e DA estimulação das atividades dos receptores de glicina α<sub>3</sub> e α<sub>1</sub> (receptores envolvidos na regulação nociceptiva ao nível central) (LEO; RUSSO; ELIA, 2016; LEVINE; ALESSANDRI-HABER, 2007; XIONG et al., 2012).

Nos Estados Unidos, uma formulação pura de CBD, sob o nome de Epidiolex<sup>®</sup>, está em trâmites de registro pela empresa *GW Pharmaceuticals*, para o tratamento de epilepsias raras em crianças associada com síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet. A previsão para aprovação do medicamento é de até junho de 2018 (GW PHARMACEUTICALS, 2018).

Desde 2013, crianças e adultos jovens de centros especializados em epilepsia receberam o medicamento Epidiolex<sup>®</sup> através de um programa expandido autorizado pelo FDA. Dados demonstram que dentre 137 pacientes tratados em pelo menos 12 semanas, a redução das convulsões foram de 54% (DEVINSKY; FRIEDMAN, 2015). Em outro experimento clínico realizado entre 2014 e 2015 e autorizado pelo FDA, 39% dos pacientes com média de 10 anos de idade, demonstraram redução de 50% nas crises convulsivas (DEVINSKY et al., 2015).

## 6.7 Motilidade gástrica

Os receptores canabinoides e os ligantes endocanabinoides anandamida e 2-AG foram encontrados no trato gastrointestinal e identificados como mediadores de diversas funções gastrointestinais (ABDEL-SALAM, 2016). Estudos realizados com  $\Delta^9$ -THC resultaram em uma redução na velocidade de esvaziamento gástrico, diminuição de atividade motora no estômago por ativação de receptores CB<sub>1</sub> (HORNBY; PROUTY, 2004). A ativação de receptores CB<sub>1</sub> também afetou o esfíncter esofágico inferior, cuja aplicação é interessante para indivíduos com doença do refluxo esofágico. Muitos pacientes com essa doença não respondem aos tratamentos com antiácidos, antagonistas de receptores de histamina e inibidores da bomba de próton. Agonistas de receptores CB<sub>1</sub> reduziram o relaxamento do esfíncter esofágico inferior, de forma que diminuem o risco associado ao refluxo e piora deste. A *Cannabis* demonstrou um efeito inibitório na secreção de ácido gástrico por ação agonista em receptores CB<sub>1</sub>, agindo na redução de liberação endógena de histamina (HORNBY; PROUTY, 2004).

A ação agonista em receptores CB<sub>2</sub> demonstrou inibir a liberação de mediadores inflamatórios, os quais são conhecidos por estimular a peristalse intestinal. A ativação desses receptores significa um potencial tratamento para pacientes com hipermotilidade durante processos inflamatórios do intestino, uma vez que há a possibilidade de evitar os efeitos psicoativos da *Cannabis* derivados da ativação de receptores CB<sub>1</sub> (IZZU, 2004).

## 6.8 Ansiedade e Depressão

Segundo a OMS, aproximadamente, 10% da população é afetada por distúrbios mentais, como a ansiedade e depressão, cuja prevalência vem aumentando (WHO, 2017). A ansiedade e o medo em excesso podem levar a complicações mais sérias, com exacerbação de sintomas em diversos distúrbios psiquiátricos, incluindo

ansiedade generalizada, pânico, estresse pós-traumático e distúrbio obsessivo compulsivo (BLESSING et al., 2015).

Os tratamentos atuais disponíveis para ansiedade e depressão incluem inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina, benzodiazepínicos, inibidores da monoamina oxidase (MAO), antidepressivos tricíclicos e agonistas parciais de receptores 5TH1<sub>a</sub>. No entanto, seus efeitos colaterais são negativos ao tratamento, uma vez que afetam a aderência do paciente e possuem tolerância limitada (BLESSING et al., 2015). Os pacientes com ansiedade geralmente possuem características de depressão e vice-versa (TILLER, 2012).

A presença de receptores canabinoides no cérebro, com alta expressão destes em regiões como hipocampo, córtex, hipotálamo, amígdala e gânglio basal explica o porquê da *Cannabis* influenciar comportamentos neurológicos. A administração de doses baixas de Δ9-THC com ação agonista em receptores CB<sub>1</sub> resultou em efeitos ansiolíticos, enquanto que doses altas promoveram comportamentos ansiogênicos (MOREIRA; GRIEB, 2009).

O CBD, além de possuir o potencial de bloquear esses efeitos ansiogênicos do Δ9-THC, possui ação ansiolítica (MOREIRA; GRIEB, 2009). Esta ação decorre da ativação de receptores do tipo CB<sub>1</sub>, TRPV<sub>1</sub> e 5TH1<sub>a</sub> (BLESSING et al., 2015).

## 6.9 Esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, neurodegenerativa, desencadeada por processo inflamatório, que promove desmielinização axonal neuronal (PRYCE et al., 2003). É a doença crônica inflamatória mais comum do SNC, sem etiologia conhecida (PRYCE et al., 2003; SIFFRIN et al., 2007).

A habilidade de conduzir impulsos nervosos é prejudicada pela perda de mielina nas fibras neuronais e axônios. Os sintomas da EM variam com relação ao local de onde houve a desmielinização e tendem a piorar conforme o avanço da idade.



Os sintomas incluem: espasmos musculares, tremores, ataxia, paralisia, dificuldade de fala, constipação e incontinência urinária (PERTWEE, 2002).

Os tratamentos disponíveis incluem medicações imunomodulatórias e imunossupressoras, como por exemplo, o interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) ou acetato de glatiramer, que reduzem o risco de recaídas e formação de novas lesões (MECHA; FELIÚ; GUAZA, 2017).

Evidências do uso de canabinoides para o tratamento da EM têm sido observadas desde a antiguidade. Experimentos demonstraram que o componente  $\Delta 9$ -THC possui a habilidade de reduzir a espasticidade, rigidez e tremores musculares, por ação agonista em receptores CB<sub>1</sub> (PERTWEE, 2002; BAKER et al., 2000). O CBD foi reportado por possuir propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras pela regulação da homeostase de glutamato e redução de estresse oxidativo. A evidência de que os processos de neuroinflamação, desmielinização e neurodegeneração ocorrem de maneira paralela na EM, levou ao interesse do uso de CBD para o tratamento do mesmo. Atualmente, o medicamento Sativex<sup>®</sup>, que contém tanto o  $\Delta 9$ -THC como o CBD, é amplamente utilizado para o tratamento de EM, com foco em dores neuropáticas (MECHA; FELIÚ; GUAZA, 2017).

## 6.10 Tratamento de dependência

A dependência a drogas é uma doença crônica caracterizada por alterações cerebrais que resultam em um comportamento compulsivo em administrar drogas sem controle, que persiste mesmo com consequências negativas (BUDHIRAJA; SINGH J., 2007). A exposição crônica à *Cannabis* ocasionou uma modulação negativa dos receptores CB<sub>1</sub>. Isto é, a exposição a agonistas de receptores CB<sub>1</sub> causou uma redução na eficiência de sinalização dos receptores, de forma a diminuir as respostas aos estímulos das alterações homeostáticas. Assim, os usuários estão mais sujeitos a sofrerem efeitos de tolerância quanto aos efeitos centrais e periféricos da *Cannabis* (CLAPPER; MANGIERI; PIOMELLI, 2009).

Atualmente, os tratamentos para a dependência disponíveis no mercado não alcançam bons resultados, pois atingem uma taxa de sucesso de menos de 30 % após um ano de abstinência. Apesar dos efeitos comuns de vício estar relacionado a diversos tipos de receptores cerebrais, a atividade de DA na via mesolímbica é primeiramente responsável pelas propriedades de dependência que as substâncias psicoativas apresentam. O bloqueio da transmissão de DA nesta via reduz tais efeitos (BUDHIRAJA; SINGH J., 2007)FOLL; GOLDBERG, 2005).

Como outras drogas de abuso, a administração de THC leva a um aumento nos níveis de DA no núcleo accumbens. Evidências clínicas realizadas com rimonabanto, um antagonista de receptores CB<sub>1</sub> demonstraram que este possuía um efeito de diminuição no desejo de drogas e administração das mesmas (BUDHIRAJA; SINGH J., 2007).

Estudos mostraram que os mecanismos neurológicos comuns que modulam a dependência a outras diversas drogas de abuso, como opioides, álcool e nicotina, foram envolvidos com mecanismos do SEC. O SEC participa da modulação de efeitos primários resultantes dessas substâncias, através da liberação de endocanabinoides na área tegumental ventral. Dessa forma, antagonistas de receptores CB<sub>1</sub> representam uma potencial ferramenta para o tratamento de dependência através do bloqueio direto dos efeitos do THC, nicotina, etanol e também na prevenção da reincidência do uso de outras drogas de abuso, como por exemplo cocaína e heroína (HORNBY; PROUTY, 2004).

## **7. MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS**

Mesmo com as propriedades medicinais da *Cannabis* já observadas há milênios, apenas nas últimas décadas a ciência alcançou resultados significativos na compreensão de seus efeitos. Atualmente, é possível observar que a classificação da *Cannabis* e seus respectivos derivados como *Schedule I* (classificada como sem

utilidade terapêutica e com potencial de causar dependência) não é sustentada por evidências científicas (PAMPLONA, 2014).

Alguns produtos a base de *Cannabis* já foram aprovados e são comercializados no mercado internacional.

Os primeiros produtos desenvolvidos a partir de versões sintéticas do THC, foram o dronabinol (nome comercial Marinol®) e a nabilona (nome comercial Cesamet®), ambos aprovados pelo FDA, e estão disponíveis no mercado desde a década de 70 e tem sido bem-sucedidas quanto a resposta e estratégias de tratamento para pacientes com câncer e pacientes anoréxicos. Apesar da *Cannabis* estar classificada como substância *Schedule I*, o dronabinol e a nabilona foram classificadas como *Schedule III* pelo FDA afim de reconhecer suas propriedades terapêuticas. Assim, são permitidas as respectivas comercializações com a apresentação de receita médica (PAMPLONA, 2014).

Desde 2011, o medicamento a base de *Cannabis*, sob nome comercial Sativex®, está disponível no mercado europeu para tratamento de espasticidade moderada a grave, em forma de *spray* que contém uma proporção 1:1 de THC e CBD (ZETTL et al., 2016).

O primeiro antagonista seletivo para receptores CB<sub>1</sub>, o rimonabanto, sob o nome comercial Accomplia®, foi desenvolvido pela empresa farmacêutica Sanofi-Aventis e aprovado pela agência regulatória europeia em junho de 2006 (BIFULCO et al., 2007; CHRISTENSEN et al., 2007). No entanto, seus efeitos graves psicoativos de depressão e suicídio levaram a retirada do medicamento no mercado em 2009 (WATHION, 2009).

Desde 2003, a Holanda tem trabalhado em uma linha padronizada de *Cannabis*, chamada Bedrocan. As diferentes concentrações dos compostos THC e CBD nos medicamentos comercializadas estão disponíveis para o tratamento de dor crônica, glaucoma e esclerose múltipla (PAMPLONA, 2014).

A tabela 4 a seguir mostra alguns medicamentos a base de *Cannabis* e descrições quanto sua composição, indicação de uso e lista de países em que se encontram disponíveis.

**Tabela 4** - Canabinoides derivados da *Cannabis* e sintéticos disponíveis para o uso medicinal

Canabinoides	Nome comercial	Vias de administração	Indicação terapêutica	País em que se encontra disponível
22%: <1% (THC: CBD)	Bedrocan®	Vaporização, óleo, chá	Náuseas, vômitos, anorexia, glaucoma	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
13,5%: <1% (THC: CBD)	Bedrobinol®	Vaporização, óleo, chá	Náuseas, vômitos, anorexia, glaucoma	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
14%: <1% (THC: CBD)	Bedica®	Vaporização, óleo, chá	Náuseas, vômitos, anorexia, glaucoma	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
6,5 %: 8% (THC: CBD)	Bediol®	Vaporização, óleo, chá	Dor neuropática, doenças inflamatórias, epilepsia	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
0,4%: 9% (THC: CBD)	Bedrolite®	Vaporização, óleo, chá	Dor neuropática, doenças inflamatórias, epilepsia	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
Diferentes % e proporções de THC e CBD	Cannimed®	Vaporização, óleo	Dores inflamatórias	Canadá
2,7 mg de THC e 2,5 mg (por µl)	Sativex®	Oromucosa (spray)	Dores neuropáticas e inflamatórias	Reino Unido
Dronabinol (2,5 – 10 mg/cps)	Marinol®	Oral (cápsulas)	Náuseas, vômitos, anorexia relacionada à AIDS	EUA, Austrália, Nova Zelândia, Alemanha, África do Sul
Nabilona (1mg/cps)	Cesamet®	Oral (cápsulas)	Náuseas, vômitos	EUA, Canadá, Alemanha, Austrália, Reino Unido
0 %: 98 % (THC: CBD)	Epilodex®	Solução oral	Epilepsias raras (ex. Síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet)	Estudos Clínicos multicêntricos em fase III *

(THC : CBD) indicam as respectivas proporções de Δ-9-tetrahidrocanabinol e canabidiol, em porcentagem, que está presente nas diferentes formulações. (\*) fonte <https://clinicaltrials.gov>.

Fonte: CARVALHO et al., 2017.

A Figura 10 a seguir descreve alguns medicamentos a base de *Cannabis* que estão ou já foram disponíveis no mercado a fins de uso medicinal.

Figura 10 - Medicamentos a base de *Cannabis*



Fonte: PAMPLONA, 2014.

Para o uso medicinal, preparações orais são mais facilmente controladas quanto à sua administração. A constatação da ação anti-epiléptica do CBD e do seu perfil seguro, quando comparado ao THC, fez com que as preparações em forma de óleo extraído da *Cannabis* fossem amplamente exploradas nos Estados Unidos, com altas concentrações de CBD e baixas concentrações de THC, por meio do cultivo de linhagens de *Cannabis* selecionadas para produzir mínimos teores de THC (PERUCCA, 2017). Nos Estados Unidos, o teor máximo estabelecido de THC varia entre cada estado e sua regulamentação, podendo ser de 0,3% a 5%. No Canadá, este teor é de no máximo 0,3%, enquanto que na Europa é de 0,2% (MEAD, 2017). No entanto, diferentemente de um medicamento produzido em laboratório, submetidos a controles rígidos de qualidade, as preparações de óleo extraído da *Cannabis* podem apresentar maior variabilidade de fatores relacionados à preparação do óleo, como por exemplo: a falta de consistência de dose, controle de qualidade e segurança de resultados terapêuticos (FILLOUX, 2015).

## **8. LEGISLAÇÃO NO BRASIL E NO MUNDO**

Mesmo frente a muitas pesquisas e evidências do efeito terapêutico da *Cannabis*, o uso medicinal desta é ilegal na maioria dos países do mundo.

Até o ano de 2017, 10 países ao redor do mundo regulamentaram o uso terapêutico dos canabinoides para alguma enfermidade. Nos Estados Unidos, 28 estados americanos aprovaram seu uso medicinal e 8 estados (Alasca, Califórnia, Colorado, Maine, Massachusetts, Nevada, Oregon, Washington e Distrito da Colômbia) aprovaram o uso recreacional da *Cannabis*. No Uruguai, houve a autorização para o cultivo a fins recreacionais e medicinais (PAMPLONA, 2014; BRIDGEMAN; ABAZIA, 2017).

Nos países baixos, a *Cannabis* medicinal em concentrações padrão é vendida em farmácias com prescrição desde 2003 (BEN AMAR, 2006).

No Canadá, o uso medicinal da *Cannabis* foi autorizado em 2001, onde recentemente, uma lei imposta pela Suprema Corte do Canada removeu as restrições na forma em que a *Cannabis* deve ser comercializada (RIEDER, 2016).

Nas últimas décadas, os países baixos e o Canadá desenvolveram um programa controlado pelos respectivos governos com o intuito de fornecer um suprimento de *Cannabis* de qualidade controlada por empresas especializadas. Muitos outros países tem seguido esse direcionamento, seja com o desenvolvimento de seus próprios programas (caso de Israel e República Tcheca), como importando destes países (Itália, Finlândia e Alemanha) (HAZEKAMP; HEERDINK, 2013).

No Brasil, a legislação regulamenta a *Cannabis* como uma substância ilícita, com proibição de posse, aquisição e transporte. Apenas em 2014, quando casos de crianças epiléticas tratadas com CBD começaram a ganhar visibilidade, a discussão da *Cannabis* medicinal no Brasil foi introduzida em pauta de autorizações a Justiça para concessão de acesso a medicamentos importados com o princípio ativo CBD. No fim do ano de 2014, o Conselho Regional de Medicina liberou o uso da *Cannabis* e em 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) retirou o CBD da lista de substâncias proibidas (JESUS et al., 2017).

Em 2016, a ANVISA atualizou a norma que especifica a lista de plantas e substâncias sob controle especial em território brasileiro. A atualização desta portaria foi motivada pela fase final de registro do medicamento Mevatyl®, o primeiro medicamento a base de *Cannabis* do qual o registro foi concedido em 2017. Na Europa, este medicamento é registrado sob o nome comercial Sativex® (ANVISA, 2016).

As importações excepcionais de medicamentos à base de *Cannabis* vêm sendo autorizadas pela agência desde 2014, através do procedimento descrito pela RDC 17/2015, que define os critérios para a importação de produtos à base de CBD em associação a outros canabinoides. Além disso, em 2017, a ANVISA apresentou um quadro relacionado a situação da regulamentação de plantio com fins de pesquisa e produção de medicamentos. Diversas ações têm sido direcionadas para a elaboração de uma regulamentação específica para este tema (ANVISA, 2017).

## 9. CONCLUSÃO

A *Cannabis* tem se destacado como uma planta com propriedades medicinais, da qual diversos canabinoides podem ser extraídos devido sua importância terapêutica. As observações realizadas em modelos animais de experimentação clínica apontaram as utilidades terapêuticas no tratamento dos sintomas de doenças como o câncer, a esclerose múltipla, anorexia, doenças neurodegenerativas, epilepsia e muitos outros. O desenvolvimento de canabinoides sintéticos vem trazendo uma nova perspectiva no portfólio de fármacos, oferecendo mais opções aos pacientes. No futuro, os pacientes que são tolerantes e ou que não são mais responsivos aos tratamentos já existentes atualmente, terão uma oportunidade de tratamento que não traga efeitos adversos graves como os que são resultantes dos tratamentos disponíveis atuais.

A *Cannabis* possui pouco ou quase nenhum efeito potencial de *overdose* e dano quando comparado aos opioides, podendo oferecer dessa forma, tratamentos mais aceitáveis com menor grau de dependência para a dor crônica, por exemplo. No entanto, alguns efeitos psicoativos resultantes do uso da *Cannabis* ainda a colocam em controvérsia quanto aos seu uso clínico por diferentes agências regulatórias no mundo.

As opções das formas sintéticas apresentam um valor muito elevado de mercado, podendo alcançar o valor de aproximadamente R\$ 2.800 reais, como é o caso do Mevatyl® no Brasil.

Como opção de tratamento, o uso de preparações extraídas do óleo da *Cannabis* tem sido colocado em pauta quanto à sua eficácia, porém com questionamentos quando à sua segurança, já que não há atualmente a garantia de um controle de qualidade bem estabelecido na maioria dos países do mundo.

Ainda muito discutida quanto a sua legalização, a *Cannabis* tem sido foco de muitas pesquisas quanto a elucidação de seus mecanismos de ação, pontos



vantajosos e desvantajosos de seu uso e potencial resultado social. Assim, há a necessidade de uma regulamentação do uso medicinal juntamente com a elaboração de normas para uso definido em doenças e população específica. Para o alcance deste objetivo, deve-se dar continuidade nas investigações e pesquisas clínicas afim de estender o conhecimento farmacológico de ação, para que assim, seja possível o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento eficazes e seguras.

## 10. REFERÊNCIAS

ABDEL-SALAM, O. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 9, n. 5, p. 413–419, 2016.

ABRAMS, D. I. Integrating cannabis into clinical cancer care. **Current Oncology**, v. 23, n. March, p. 8–14, 2016.

AH LICHTMAN; MARTIN, B. Cannabinoid tolerance and dependence. In: **Handbook of Experimental Pharmacology**. 168. ed. Richmond: Publisher Name Springer, Berlin, Heidelberg, 2005. p. 691–717.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION (Org.). **Alzheimer e Demência no Brasil**. 2018. Disponível em: <<https://www.alz.org/br/demencia-alzheimer-brasil.asp>>. Acesso em: 01 abr. 2018.

ANDRETTA, I.; OLIVEIRA, M. DA S. A entrevista motivacional em adolescentes usuários de droga que cometeram ato infracional. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 24, n. 2, p. 218–226, 2011.

ANTONIO, E.; GENELHU, V. O Sistema Endocanabinóide: Nova Perspectiva no Controle de Fatores de Risco Cardiometabólico. p. 548–558, 2006.

AQUINO, G. Medicinal Marijuana: A Legitimate Appetite Stimulant? **Nutrition Bytes**, v. 10, 2005.

ANVISA. **Registrado primeiro medicamento à base de Cannabis sativa**. 2017. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/agencia-aprova-primeiro-remedio-a-base-de-cannabis-sativa/219201/pop\\_up?\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_viewMode=print&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_languageId=pt\\_BR](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/agencia-aprova-primeiro-remedio-a-base-de-cannabis-sativa/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR)>. Acesso em: 12 abr. 2018.

ANVISA. **Maconha: ANVISA não é contra uso para fins medicinais**. 2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/noticias/->

/asset\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-nao-e-contras-uso-para-fins-medicinais/219201/pop\_up?inheritRedirect=false>. Acesso em: 10 abr. 2018.

BABAYEVA, M. et al. Marijuana Compounds: A Nonconventional Approach to Parkinson's Disease Therapy. **Parkinson's Disease**, v. 2016, 2016.

BAKER, D. et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. **Nature**, v. 15, n. 2, p. 300–302, 2000.

BEN AMAR, M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 105, n. 1–2, p. 1–25, 2006.

BIFULCO, M. et al. Rimonabant: Just an Antiobesity Drug? Current Evidence on Its Pleiotropic Effects. **Molecular Pharmacology**, v. 71, n. 6, p. 1445–1456, 2007.

BISOGNO, T. Endogenous cannabinoids: Structure and metabolism. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 20, n. SUPPL. 1, p. 1–9, 2008.

BLESSING, E. M. et al. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 825–836, 2015.

BOW, E. W.; RIMOLDI, J. M. The Structure – Function Relationships of Classical Cannabinoids: CB1 / CB2 Modulation. **Perspectives in Medicinal Chemistry**, n. 8, p. 17–39, 2016.

BRIDGEMAN, M. B.; ABAZIA, D. T. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 42, n. 3, p. 180–188, 2017.

BUDHIRAJA, S.; SINGH J. FIGHTING DRUG DEPENDENCE BY BLOCKING CANNABINOID TYPE 1 RECEPTORS. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 23, n. 3, p. 454–459, 2007.

CARVALHO, C. R. DE et al. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. **Vitalle – Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. January, p. 54–63, 2017.

CHRISTENSEN, R. et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant : a meta-analysis of randomised trials. v. 370, 2007.

CLAPPER, J. R.; MANGIERI, R. A.; PIOMELLI, D. Neuropharmacology The endocannabinoid system as a target for the treatment of cannabis dependence. **Neuropharmacology**, v. 56, p. 235–243, 2009.

DEGENHARDT, L. et al. The Global Epidemiology and Contribution of Cannabis Use and Dependence to the Global Burden of Disease: Results from the GBD 2010 Study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, p. 1–13, 2013.

DEVINSKY, O. et al. Cannabidiol in patients with treatment- resistant epilepsy : an open-label interventional trial Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy : an open-label interventional trial. n. DECEMBER, 2015.

DEVINSKY, O.; FRIEDMAN, D. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. **The new england journal of medicine**, v. 373, n. September, p. 1048–1058, 2015.

FERNANDEZ-ESPEJO, E. et al. Cannabinoid CB 1 antagonists possess antiparkinsonian efficacy only in rats with very severe nigral lesion in experimental parkinsonism. **Neurobiology of Disease**, v. 18, p. 591–601, 2005.

FERRER, I.; ASO, E. Cannabinoids for treatment of Alzheimer ' s disease : moving toward the clinic. **Frontiers in Pharmacology**, v. 5, n. March, p. 1–11, 2014.

FILLOUX, F. M. Cannabinoids for pediatric epilepsy? Up in smoke or real science? **Cannabinoids for pediatric epilepsy**, v. 4, n. 4, p. 271–282, 2015.

FINE, P. G.; ROSENFELD, M. J. The Endocannabinoid System, Cannabinoids, and Pain. **Rambam Maimonides Medical Journal**, v. 4, n. 4, p. 1–15, 2013.

FOLL, B. LE; GOLDBERG, S. R. Cannabinoid CB 1 Receptor Antagonists as Promising New Medications for Drug Dependence. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 312, n. 3, p. 875–883, 2005.

FONSECA, B. . et al. O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica The Endocannabinoid system - a therapeutic perspective. **Acta Farmacêutica**

**Portuguesa**, v. 2, p. 97–104, 2013.

GIACOPPO, S. et al. Cannabinoids: New Promising Agents in the Treatment of Neurological Diseases. **Molecules**, v. 19, n. 11, p. 18781–18816, 2014.

GODOY-MATOS, A. F. DE et al. O Sistema Endocanabinóide: Novo Paradigma no Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, p. 390–399, 2006.

GROTENHERMEN, F. Pharmacology of cannabinoids. **Neuroendocrinology Letters**, v. 25, n. 1–2, p. 14–23, 2004.

GWPHARMACEUTICALS Announces the European Medicines Agency (EMA) Accepts Epidiolex® (cannabidiol) Marketing Authorization Application (MAA) for Review. 2018. Disponível em: <<https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-european-medicines-agency-ema-accepts-epidiolex®>>. Acesso em: 01 mar. 2018.

HALL, W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use ? **Addiction**, n. November, p. 19–35, 2013.

HALL, W.; DEGENHARDT, L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. **The Lancet**, v. 374, n. 9698, p. 1383–1391, 2009.

HALL, W.; DEGENHARDT, L.; PATTON, G. CANNABIS ABUSE AND DEPENDENCE. In: **Adolescent Addiction: Epidemiology, Assessment and Treatment**. London: Elsevier, 2008. p. 117–148.

HALL, W.; SOLOWIJ, N. Adverse effects of cannabis. **Lancet**, v. 352, n. 9140, p. 1611–1616, 1998.

HAZEKAMP, A.; HEERDINK, E. R. The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 2001, p. 1575–1580, 2013.

HILL, K. P. et al. Cannabis and Pain: A Clinical Review. **Cannabis and Cannabinoid Research**, v. 2, n. 1, p. 96–104, 2017.

HONÓRIO, K. M. et al. Divulgação. v. 29, n. 2, p. 318–325, 2006.

HORNBY, P. J.; PROUTY, S. M. Involvement of cannabinoid receptors in gut motility and visceral perception. **British Journal of Pharmacology**, v. 141, p. 1335–1345, 2004.

IEDE, M. AL et al. The consequences of chronic cannabis smoking in vulnerable adolescents. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 24, p. 44–53, 2017.

IVERSEN, L. L. **The Science of Marijuana**. 2. ed. Nova York: OxfordUniversity Press, Inc., 2010.

IZZO, A. A. Cannabinoids and intestinal motility : welcome to CB2 receptors. **British Journal of Pharmacology**, v. 142, p. 1201–1202, 2004.

JESUS, A. C. J. DE et al. LEGALIZAÇÃO DA MACONHA PARA FINS MEDICINAIS. **Revista do Curso de Direito da Universidade Braz Cubas**, v. 1, n. 2016, 2017.

KENDALL, D. A.; YUDOWSKI, G. A. Cannabinoid Receptors in the Central Nervous System : Their Signaling and Roles in Disease. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 10, n. January, p. 1–10, 2017.

KO, G. D. et al. Medical cannabis – The Canadian perspective. **Journal of Pain Research**, v. 9, p. 735–744, 2016.

KRISHNAN, S.; CAIRNS, R.; HOWARD, R. Cannabinoids for the treatment of dementia ( Review ). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2010.

KUMAR, R. N.; CHAMBERS, W. A.; PERTWEE, R. G. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. **Anaesthesia**, v. 56, n. 11, p. 1059–1068, 2001.

KUMAR, R. N.; CHAMBERS, W. A.; PERTWEE, R. G. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids . **Anaesth Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids**. n. August, p. 1059–1068, 2016.

LEKWAUWA, U. N. Cannabis : Pharmacology , Psychoactive Agents and Drug

Interactions. **Psychiatric Association**, p. 1–4, 2014.

LEO, A.; RUSSO, E.; ELIA, M. Cannabidiol and epilepsy : Rationale and therapeutic potential. **Pharmacological Research**, v. 107, p. 85–92, 2016.

LEVINE, J. D.; ALESSANDRI-HABER, N. TRP channels : Targets for the relief of pain. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1772, p. 989–1003, 2007.

MACHADO BERGAMASCHI, M. et al. Safety and Side Effects of Cannabidiol, a Cannabis sativa Constituent. **Current Drug Safety**, v. 6, n. 4, p. 237–249, 2011.

MACKIE, K. Cannabinoid Receptors As Therapeutic Targets. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 46, n. 1, p. 101–122, 2006.

MADRAS, B. K. Update of Cannabis and its medical use. **Alcohol and drug abuse research**, v. 5, n. 37, p. 1–41, 2015.

MARCIA, A. L. et al. Potencial uso terapéutico de cannabis. **Revista Medica de Chile**, v. 145, n. 3, p. 360–367, 2017.

MARTÍN-SÁNCHEZ, E. et al. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. **Pain Medicine**, v. 10, n. 8, p. 1353–1368, 2009.

MARZO DI, V. **Cannabinoids**. Georgetown, New York: Landes Bioscience/Eurekah.com/Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2004.

MEAD, A. The legal status of cannabis ( marijuana ) and cannabidiol ( CBD ) under. **Epilepsy & Behavior**, v. 70, p. 288–291, 2017.

MECHA, M.; FELIÚ, A.; GUAZA, C. Cannabidiol and Multiple Sclerosis. In: VICTOR R. PREEDY (Ed.). . **Handbook of Cannabis and Related Pathologies**. Madrid: Academic Press, 2017. p. 893–904.

MECHOULAM, R. Endocannabinoids and psychiatric disorders : the road ahead Endocannabinoides e transtornos psiquiátricos : a estrada à frente. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, 2010.

MECHOULAM, R.; PARKER, L. A; GALLILY, R. Cannabidiol: an overview of some

pharmacological aspects. **Journal of clinical pharmacology**, v. 42, p. 11S–19S, 2002.

MÉGARBANE, B. Pharmacology of cannabis and cannabinoids: Understanding the basis of toxicity. **Toxicology Letters**, v. 280, p. 70–71, 2017.

MOREIRA, F. A.; GRIEB, M. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism Central side-effects of therapies based on CB 1 cannabinoid receptor agonists and antagonists: focus on anxiety and depression. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 23, p. 133–144, 2009.

NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, C. et al. La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. **Revista Biomed**, v. 20, n. 2, p. 128–153, 2009.

NIKAN, M.; MOHAMMAD, S.; MANAYI, A. Ligands for cannabinoid receptors , promising anticancer agents. **Life Sciences**, v. 146, p. 124–130, 2016.

NOCERINO, E.; AMATO, M.; ANGELO A IZZO. Cannabis and cannabinoid receptors. p. 6–12, 2000.

OBID. **Maconha**. 2018. Disponível em: <<https://obid.senad.gov.br/nova-arquitetura/dados/drogas-de-a-a-z/maconha>>. Acesso em: 17 jan. 2018.

O'SHAUGHNESSY, W. B. On the Preparations of the Indian Hemp, or gunjah\*. **Provincial Medical and Surgical Journal**, v. 5, n. 122, p. 343–347, 1843.

PAMPLONA, F. A. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis? Cannabis-based medicine : what is it good for? **Revista da Biologia**, v. 13, p. 28–35, 2014.

PARKINSON'S ASSOCIATION (Org.). **Understanding Parkinson**: What Is Parkinson's?. 2018. Disponível em: <<http://parkinson.org/understanding-parkinsons/what-is-parkinsons>>. Acesso em: 25 fev. 2018.

PERTWEE, R. G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors.



**Pharmacology and Therapeutics**, v. 74, n. 2, p. 129–180, 1997.

PERTWEE, R. G. Cannabinoids and multiple sclerosis. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 95, p. 165–174, 2002.

PERTWEE, R. G. Cannabinoid pharmacology: The first 66 years. **British Journal of Pharmacology**, v. 147, n. SUPPL. 1, 2006.

PERTWEE, R. G. The diverse CB 1 and CB 2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids : D 9 -tetrahydrocannabinol , cannabidiol and D 9 -tetrahydrocannabivarin. **British Journal of Pharmacology**, v. 153, p. 199–215, 2008.

PERUCCA, E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy : Hard Evidence at Last ? **Journal of Epilepsy Research**, v. 7, n. 2, p. 61–76, 2017.

PIOMELLI, D. et al. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 21, n. June, p. 218–224, 2000.

PISANTI, S. et al. Pharmacology & Therapeutics Cannabidiol : State of the art and new challenges for therapeutic applications. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 175, p. 133–150, 2017.

PRYCE, G. et al. Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. **Brain**, v. 126, p. 2191–2202, 2003.

RAMSTRÖM, J. Adverse Health Consequences of Cannabis Use. p. 1–130, 2003.

REDDY, D. S.; GOLUB, V. M. The Pharmacological Basis of Cannabis Therapy for Epilepsy. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 357, n. 1, p. 45–55, 2016.

RIEDER, M. J. Is the medical use of cannabis a therapeutic option for children? **Canadian Paediatric Society**, v. 21, n. 1, p. 31–34, 2016.

ROSS, I. A. **Medicinal Plants on the World Chemical Constituents, Traditional and Modern Medicinal Uses**. Totowa: Humana Press Inc., 2005. v. 3

SACHS, J.; MCGLADE, E.; YURGELUN-TODD, D. Safety and Toxicology of

Cannabinoids. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 4, p. 735–746, 2015.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide : novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão ? Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system : new perspectives for the treatment of depression and anxiety. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, p. 7–14, 2010.

SAMSON, M. et al. HHS Public Access. v. 155, n. 1, p. 3–12, 2017.

SHARMA, P.; MURTHY, P.; BHARATH, M. M. S. Chemistry, metabolism, and toxicology of cannabis: Clinical implications. **Iranian Journal of Psychiatry**, v. 7, n. 4, p. 149–156, 2012.

SIFFRIN, V. et al. New Insights into Adaptive Immunity in Chronic Neuroinflammation. In: **Advances in Immunology**. San Diego: Academic Press, 2007. p. 1–3.

SILINS, E. et al. Factors associated with variability and stability of cannabis use in young adulthood. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 133, n. 2, p. 452–458, 2013.

SINGH, D.; LIPPMANN, S. Vaping medical marijuana. **Postgraduate Medicine**, v. 130, n. 2, p. 183–185, 2018.

SUBSTANCE ABUSE AND MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION. Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. **NSDUH Series H-48, HHS Publication No. (SMA) 14-4863. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration**, p. 1–143, 2014.

SUN, Y.; CHEN, J. Rimonabant , Gastrointestinal Motility and Obesity. **Current Neuropharmacology**, v. 10, p. 212–218, 2012.

SZNITMAN, S. R.; ROOM, R. Rethinking indicators of problematic cannabis use in the era of medical cannabis legalization. **Addictive Behaviors**, v. 77, n. June 2017, p. 100–101, 2018.

SZULAKOWSKA, A.; HALINA MILNEROWICZ. Cannabis sativa in the Light of Scientific Research. **Adv Clin Exp Med**, v. 16, n. November, p. 807–815, 2015.

TILLER, J. W. G. Depression and anxiety. **MJA Open**, v. 4, n. October, p. 1–4, 2012.

TURNER, A. R.; AGRAWAL, S. **Toxicity, Marijuana**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2017.

VIEIRA, L. Maconha : um problema político. **Revista Periferia**, v. III, 1983.

VOLKOW, N. D. et al. Adverse health effects of marijuana use. **N Engl J Med**, v. 370, n. 23, p. 2219–2227, 2016.

WALLACE, M. J. et al. The Endogenous Cannabinoid System Regulates Seizure Frequency and Duration in a Model of Temporal Lobe Epilepsy. v. 307, n. 1, p. 129–137, 2003.

WATHION, N. **PUBLIC STATEMENT ON Acomplia (rimonabant)**. London: 2009.

WATT, G.; KARL, T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol ( CBD ) for Alzheimer ' s Disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. February, p. 1–7, 2017.

WAYNE, H.; RENSTRÖM, M.; POZNYAK, V. The health and social effects of nonmedical cannabis use cannabis. **Who**, p. 63, 2016.

WHO. **CANNABIDIOL ( CBD ) Pre-Review Report**. Geneva: 2017.

WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. **World Health Organization**, p. 1–24, 2017b.

WHO. **Management of Substance Abuse: Cannabis**. 2018. Disponível em: <[http://www.who.int/substance\\_abuse/facts/cannabis/en/](http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/)>. Acesso em: 15 mar. 2018.

XIONG, W. et al. Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting  $\alpha 3$  glycine receptors. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 209, n. 6, p. 1121–1134, 2012.

ZETTL, U. K. et al. Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 9, p. 9–30, 2016.

ZUARDI, A. W. History of cannabis as a medicine: A review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. 2, p. 153–157, 2005.